FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNÉE 1960 - N° 47

L'Aplasie Lymphoplasmocytaire du Nourrisson avec Alymphocytose et Hypogammaglobulinémie

THÈSE

présentée à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 25 Mars 1960
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Fernand FREYCON

Ancien Interne des Hôpitaux de Lyon
Diplômé de Pédiatrie

né le 18 Décembre 1929
à SAINT-ETIENNE (Loire)

EDITIONS DE L'A. G. E. L

20, Rue François-Garcin — LYON

1960

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550014_0013

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année 1960 - N° 47

L'APLASIE LYMPHOPLASMOCYTAIRE DU NOURRISSON AVEC ALYMPHOCYTOSE ET HYPOGAMMAGLOBULINEMIE

T H E S E
présentée
à la Faculté Mixte de Medecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 25 mars 1960
Pour obtenir le grade de Docteur en Medecine
par

Fernand FREYCON
(Diplômé de Pédiatrie)
(Ancien Interne des Hôpitaux de Lyon)
né le 18 décembre 1929
à SAINT-ETIENNE (Loire)

Editions de l'A.G.E.L.
20 rue François-Garcin
LYON 3e

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Examinateurs de la thèse

Président : M. BERNHEIM

Jury : MM. JEUNE
MONNET
FRANÇOIS.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni improbation, ni approbation.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

M.J. LEPINE : Doyen Honoraire

M.J. HERMANN : Doyen
Correspondant de l'Institut

M.M. LEVRAT : Assesseur

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, GUIART, CADE, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

PROFESSEURS

Physiologie	MM. HERMANN
Clinique Urologique	CIBERT
Physique biologique, radiologie, physiothérapie	PONTHUS (détaché à Beyrouth)
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale	DECHAUME
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire	ROCHET
Chimie organique et toxicologie	CHAMBON
Clinique chirurgicale	WERTHEIMER
Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale	DELORE
Clinique médicale	PAUPERT-RAVAULT
Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires	FROMENT
Pathologie médicale et clinique médicale propédeutique	CROIZAT
Chimie biologique et médicale	ENSELME
Clinique chirurgicale	MALLET-GUY
Clinique de chirurgie orthopédique & de chirurgie infantile	GUILLEMINET
Pharmaciegalénique et matière médicale	REVOL
Clinique gynécologique	POLIOSSON
Clinique Obstétricale	PIGEAUD
Medecine du travail	BOURRET
Clinique médicale	LEVRAT
Hygiène et action sanitaire et sociale	SOHIER
Clinique stomatologique	DUCLOS
Clinique médicale infantile et hygième du 1er âge	BERNHEIM
Biologie médicale et pharmacodynamie	JOURDAN
Botanique et cryptogamie	NETIEN
Clinique chirurgicale	BERTRAND
Chimie analytique pharmaceutique	BADINAND
Pharmacie et pharmacologie	DREVON
Médecine légale et déontologie	ROCHE
Parasitologie et pathologie exotique	COUDERT

Clinique oto-rhino-laryngologique	MOUNIER-KUHN
Clinique ophtalmologique	PAUFIQUE
Clinique dermatologique et syphiligraphique	THIERS
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	BRUN
Clinique traumatologique des membres	CREYSSEL Jean
Cancérologie	DARGENT
Anatomie pathologique	GUICHARD
Pathologie générale et expérimentale	GIRARD Paul
Anatomie	LATARJET
Pathologie chirurgicale	PEYCELON
Thérapeutique	GIRARD Marcel

Professeur à titre personnel

Physique nucléaire appliquée à la médecine	M. BERGER

Professeurs titulaires sans chaire

Obstétrique	M. BANSSILLON
Parasitologie	ROMAN

Maîtres de Conférence Agrégés

Physiologie	MM. CIER Jean-François
Bactériologie	BERTOYE André
Physiologie	CHATONNET Joseph
Pharmacie galénique et matière médicale	DORCHE Jean
Chimie organique et toxicologie	PERROT Louis
Anatomie Pathologique	FEROLDI Jacques
Pharmacie et pharmacologie	CIER André
Chimie biologique	CREYSSEL Roger
Anatomie	DUROUX Emile
Thérapeutique	BRETTE René
Histologie	DUMONT Louis Prosper
Hygiène	THIVOLET Jean
Parasitologie	GARIN J. Paul
Physique	MORET Robert
Cryptogamie	ODDOUX Lucien.

Agrégés en Exercice

Neuro-chirurgie	chargé d'enseignement	LECUIRE

Pathologie Médicale	Chargé d'enseignement	GALY Pierre
Cardiologie	-	GONIN André
Obstétrique	-	MATHIEU Jacques
Orthopédie	-	MARION Joseph
Propédeutique médicale	-	PONT Maurice
Pathologie médicale	-	VIGNON Georges
Mathologie médicale	-	REVOL Louis
Pathologie chirurgicale	-	JAUBERT DE BEAUJEU
Pathologie chirurgicale	-	SAUTOT Jean
Pathologie chirurgicale	-	GUILLEMIN Georges
Electro-radiologie	-	PAPILLON Jean
Obstétrique	-	BURTHIAULT René
Pédiatrie, puériculture	-	FRANCOIS René
Medecine générale	-	GUINET Paul
Medecine générale	-	TRAEGER Jules
Chirurgie générale	-	MARION Pierre
Chirurgie générale	-	MICHAUD Pierre
Maladies infectieuses	-	MONNET Paul
O.R.L.	-	GIGNOUX Marcel
Stomatologie	-	FREIDEL Charles
Medecine générale	-	PLAUCHU Marcel
Pathologie médicale	-	DEVIC Michel
Medecine légale	-	COLIN Marcel
Neurologie	-	GUYOTAT Jean
Obstétrique	-	DUMONT Martial
Urologie	-	DURAND L. Noël
Medecine générale	-	DESPIERRES Charles
Chirurgie générale	-	FRANCILLON Jacques
Chirurgie générale	-	de MOURGUES Georges
Chirurgie générale	-	SAUBIER Eugène
Dermatologie	-	COLOMB Daniel
Medecine du travail	-	TOLOT François
Neurologie Psychiatrie	-	SCHOTT Bernard
Ophtalmologie	-	BONAMOUR Georges

A MES PARENTS

En reconnaissance de tout ce qu'ils ont fait pour moi.

A MA FEMME

A FRANCOIS

A MON REGRETTE BEAU-PERE, A MA BELLE-MERE

A MA SOEUR ET A CHRISTIAN

A MA BELLE-SOEUR ET A MES BEAUX-FRERES

A TOUTE MA FAMILLE

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur BERNHEIM

Nous avons passé un an dans son service où nous avons apprécié son accueil souriant. Il nous a beaucoup appris au cours de ses visites calmes et imagées où se révèlent sa finesse clinique et sa grande expérience.

Nous sommes honoré de faire partie de ses élèves.

A NOS MAITRES ET JUGES

Monsieur le Professeur Agrégé JEUNE

Nous avons été très heureux de travailler à son contact. Nous avons apprécié sa vivacité d'esprit , l'étendue de ses connaissances et son exigence tant pour lui-même que pour son entourage.

Il nous a confié ce travail : nous aimerions ne pas le décevoir et collaborer à l'avenir avec lui.

Monsieur le Professeur Agrégé MONNET

C'est dans son service que nous avons fait nos premiers pas en pédiatrie. Il nous a beaucoup apporté par son esprit clair et logique, sa méthode de travail rigoureuse, ses qualités de clinicien et d'homme de laboratoire.

Monsieur le Professeur Agrégé FRANCOIS

Doué d'un dynamisme à toutes épreuves il a su allier à la valeur professionnelle et scientifique des qualités humaines que nous apprécions particulièrement.

A Monsieur le Professeur SEDALLIAN (in memoriam)

Qui nous avait accueilli dans son
service avec tant de bienveillance.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT

Monsieur le Professeur SANTY
Monsieur le Docteur CLAVEL
Monsieur le Professeur CREYSSEL
Monsieur le Professeur CIBERT
Monsieur le Professeur FROMENT
Monsieur le Professeur LEVRAT

INTERNAT PROVISOIRE

Monsieur le Professeur Agrégé VIGNON
Monsieur le Professeur Agrégé J. PERRIN

INTERNAT

Monsieur le Professeur GALY
Monsieur le Professeur Agrégé MONNET
Monsieur le Professeur BERNHEIM (2 semestres)
Monsieur le Professeur Agrégé JEUNE
Monsieur le Professeur SEDALLIAN (in memori)
Monsieur le Professeur P. GIRARD
Monsieur le Professeur FROMENT

A NOS CONFERENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

Messieurs les Docteurs LEHMANN, SCHNEPP, LARBRE, LATREILLE

A NOS CONFERENCIERS DE MEDICAT

Messieurs les Docteurs BRETTE, DEVIC, A. PERRIN, SCHOTT

A Monsieur le Docteur LARBRE, Médecin des Hôpitaux

Ce travail est en grande partie son oeuvre. Nous aimons son esprit clair et précis, sa courtoisie et sa gentillesse.

A Monsieur le Docteur GERMAIN

Nous le remercions de son aide toujours disponible et particulièrement compétente.

H I S T O R I Q U E

En 1950, E. GLANZMANN & P. RINIKER rapportèrent les observations de deux nourrissons présentant une infection sévère à candida albicans des voies aériennes et digestives supérieures, d'évolution mortelle, et chez lesquels les examens hémotologiques et histopathologiques avaient révélé une importante lymphocytopénie sanguine et une aplasie du tissu lymphoïde de la rate et des ganglions lymphatiques. Pour dénommer un tel syndrôme anatomoclinique, ils utilisèrent le terme de "lymphocytophtisie essentielle".

Ultérieurement, dix autres cas furent publiés :

R. AMLIE, 1952 : un cas
W.L. DONOHUE, 1953 : un cas
W. WOSENOW et N. SCHUMMELFEDER 1953 : 2 cas.
R. TOBLER et H. COTTIER, 1958 : deux cas.
W.H. HITZIG, Z. BIRO, H. BOSCH et H.J. HUSER, 1958 : deux cas.

A.U. RAMON GUERRA, C.A. QUEIROLO et N. TEMESIO 1958 ; un cas.
M. JEUNE, F. LARBRE, D. GERMAIN et F. FREYCON qui en 1959 rapportent la première observation française.

Diverses dénominations furent données à cette maladie :
- lymphocytophtisie (E. GLANZMANN & P. RINIKER)
- alymphocytose (W.L. DONOHUE, W.H. HITZIG).
- lymphopénie familiale avec agammaglobulinémie (R. TOBLER & H. COTTIER).

Ces observations mettent successivement l'accent sur trois éléments :

1) la fréquence d'une candidose extensive et rebelle (E. GLANZMANN et P. RININER).
2) le caractère familial déjà pressenti par E. GLANZMANN & P. RININER, confirmé par W. WOSENOW et N. SCHUMMELFEDER ; R. TOBLER & H. COTTIER.
3) Enfin la mise en évidence d'une agammaglobulinémie dans trois cas étudiés récemment, d'une part par R. TOBLER & H. COTTIER; W.H. HITZIG, Z. BIRO, H. BOSCH & H.J. HUSER, d'autre part et indépendamment par M. JEUNE, F. LARBRE, D. GERMAIN et F. FREYCON.

Malgré le petit nombre de cas publiés, l'individualisation de cette affection paraît reposer sur des bases solides et nous nous proposons de définir dans ce travail les caractères cliniques, biologiques et anatomopathologiques de la kymphocytophtisie, d'essayer d'en comprendre le déterminisme, et enfin d'en préciser la place nosologique dans le cadre des agammaglobulinémies de l'enfant d'une part, et des cytopénies constitutionnelles d'autre part.

O B S E R V A T I O N S

Observation n° 1 ; observation personnelle : M. JEUNE, F. LARBRE, D. GERMAIN et F. FREYCON.

Observations n° 2 et 3 : E. GLÄNZMANN et P. RINIKER.

Observation n° 4 : R. AMLIE.

Observation n° 5 : W.L. DONOHUE.

Observations n° 6 et 7 : W. KOSENOW et N. SCHUMMELFEDER.

Observations n° 8 et 9 : R. TOBLER et H. COTTIER.

Observations n° IO et II : W.H. HITZIG, Z. BIRO, H. BOSCH et H.J. HUSER.

Observation n° I2 : A.U. RAMON-GUERRA, C.A. QUEIROLO et N. TEMESIO.

—

OBSERVATION N° I (Observation personnelle)

Résumé : Un nourrisson de quatre mois, dont un frère est mort à l'âge de trois mois dans des conditions comparables, présente un syndrome infectieux grave, apparemment dominé par une angine ulcéronécrotique ; les numérations et formules sanguines révèlent une alymphocytose à peu près complète, et les électrophorèses des protéines sériques une hypogammaglobulinémie. L'examen histologique des viscères montre une aplasie du tissu lymphoïde des ganglions lymphatiques, de la rate de l'intestin, du thymus, des amygdales.

S... Martine (observ. 2.086 C) est une fille née le 19 décembre 1957, dont l'hospitalisation dans notre Service est réalisée le 15 avril 1958, à l'âge de quatre mois.

A) ANTECEDENTS.

1 - Les deux parents (père : 29 ans, mère 30 ans) sont en bonne santé et les hémogrammes et l'électrophorèse des protéines sanguines ont donné des résultats normaux.

2 - Martine est le 5e enfant d'une fratrie comprenant 3 filles et 3 garçons :

Le premier enfant (fille) est mort en 1951, à l'âge de 3 mois 1/2, d'une "bronchopneumonie avec muguet important" ;

Les 2e et 3e enfants (garçons), nés en 1952 et 1953, sont actuellement en bonne santé, et les hémogrammes et l'électrophorèse des protéines sanguines ont donné des résultats normaux ;

Le 4e enfant (garçon) est mort en 1956 dans un hôpital d'une ville voisine, à l'âge de 3 mois, dans une scène clinique et hématologique assez proche de celle présentée par Martine (syndrome infectieux avec angine ulcéro-nécrotique et exanthème morbiliforme, lymphopénie sanguine).

Le 6e enfant (fille né en mars 1959 avait un taux normal de lymphocytes à la naissance et était en bonne santé à l'âge de trois mois.

3 - Les antécédents personnels de Martine n'offrent aucune particularité : naissance à terme ; poids à la naissance : 3,700 ; alimentation au lait artificiel, absence de manifestations pathologiques pendant les trois premiers mois de la vie. L'enfant n'a subi encore aucune vaccination.

B) DESCRIPTION CLINIQUE DE LA MALADIE.

1 - L'hospitalisation est motivée par une toux tenace accompagnée de quelques poussées fébriles, apparue un mois plus tôt, et surtout par une angine ulcéro-nécrotique, dont les premières manifestations datent de 48 heures.

2 - A l'entrée dans le service, le 15 avril 1958, l'enfant paraît en assez bon état général, présente une fièvre modérée (température : 38°), sans troubles digestifs et sans autres manifestations respiratoires que la toux.

L'examen clinique constate la présence d'une pharyngite ulcéro-nécrotique avec, sur le pilier antérieur gauche du voile du palais une ulcération arrondie de 1 cm. de diamètre environ, recouverte d'un enduit blanchâtre assez adhérent. Il existe dans la région sous-maxillaire une petite adénopathie satellite. L'enfant présente, de plus, une otorrhée gauche spontanée.

Le reste de l'examen clinique est négatif : pas d'hépato- ni de splénomégalie ; auscultation et radiographie pulmonaire sans particularités.

3 - Traitement et évolution :

a) Les examens biologiques ayant révélé, ainsi qu'il sera précisé plus loin, une absence des lymph cytes sanguins, et une forte diminution des gammaglobulines sériques, l'enfant reçut, au cours des 26 jours d'hospitalisation, un traitement dominé par les antibiotiques, les gammaglobulines et les transfusions. Les antibiotiques utilisés furent successivement pénicilline et rovamycine pendant treize jours, cathomycine pendant onze jours, pénicilline et streptomycine pendant deux jours. En association avec ceux-ci, et dans l'hypothèse d'une infection à Candida albicans, l'enfant reçut de la mycostatine pendant quatorze jours. Les gammaglobulines furent administrées sous forme de six injections de 200 mg. chacune (23-25 et 26 avril, 4,5 et 6 mai).

Des transfusions, enfin, furent ainsi réalisées : 50 cc. de "purée de globules blancs" le 24 avril, 60 cc. le 29 avril, 100 cc. de sang total le 8 mai.

b) Malgré ce traitement, l'évolution se fit vers l'aggravation, marquée par les manifestations suivantes :

Au point de vue général, la fièvre persista en évoluant sous forme d'ondes successives, avec des clochers atteignant 40°, de fréquentes poussées diarrhéiques se produisirent, la courbe pondérale ne fut pas ascendante ;

Au point de vue pharyngé, les lésions s'aggravèrent : l'ulcération se bilatéralisa rapidement, s'étendit en surface et en profondeur, provoqua une intense dysphagie obligeant à gaver l'enfant. Cependant, l'adénopathie sous-maxillaire disparut dès les premiers jours de l'hospitalisation.

Des otites intercurrentes, uni ou bilatérales, se produisirent malgré les traitements antibiotiques.

Enfin, le 28 avril, apparut une éruption morbiliforme généralisée, qui persista pendant treize jours, jusqu'à la mort, prit une teinte de plus en plus vive, sans jamais posséder de caractères purpuriques.

La mort se produisit le 10 mai 1958, dans une scène terminale de type bronchopneumonique, donnant lieu à plusieurs foyers d'opacité radiologique dans le poumon gauche.

C) LA LYMPHOCYTOPENIE.

1 - Onze examens de sang furent pratiqués durant l'hospitalisation, dont les résultats sont indiqués dans le tableau suivant :

	15 avril	17 avril	23 avril	25 avril	28 avril	30 avril	2 mai	3 mai	5 mai	6 mai	7 mai
G.R.(en million)	4,790		4,410	4,320	4,260	4,210					
G.B.	6200		4600	5200	6000	1300	6400	7000	7400	3200	3400
poly.neutro %	50	41	51	38	39	38	27	21	36	13	2
poly.eosino %	2	0	0	0	6	3	2	5	0	0	0
poly.baro %	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
grands mono %	48	58	49	60	55	58	70	73	61	83	86
Myelocytes %						1	1				
LYMPHOCYTES %	0	0	0	2	0	0	0	1	3	4	12
par mm^3	0	0	0	104	0	0	0	70	222	128	408

Transfusion de "purée de globules blancs" : 50 cc. le 24 avril ;
60 cc. le 29 avril.

Ainsi les onze hémogrammes démontrèrent la présence d'une lymphocytopénie ou même d'une alymphocytose complète, et révèlèrent en fin d'évolution l'apparition d'une leucopénie avec granulopénie.

2 - Trois ponctions de moelle osseuse furent réalisées (16 avril, 21 avril, 2 mai), qui donnèrent des résultats comparables, dont un exemple est donné ci-dessous :

Médullogramme du 2 mai 1958 (compté sur 1 000 éléments)

Cellules jeunes :		%
Hémohistoblastes	6	0,6
Myéloblastes	4	0,4
Série neutrophile :		
Promyélocytes	20	1,9
Myélocytes	124	11,3
Métamyélocytes	154	I4
Polynucléaires	296	26,9
Série éosinophile :		
Myélocytes	22	2
Métamyélocytes	20	1,8
Polynucléaires	20	1,8
Série érythroblastique :		
Proérythroblastes	2	0,2
Erythroblastes basophiles	34	3
- polychro.	90	8,1
- orthochro.	44	4
Série mononucléaire :		
Plasmocytes	0	0
Lymphocytes	8	0,8
Monocytes	232	21,2
Cellules réticulaires à cytoplasme basophile	22	2

En somme, l'examen de la moelle osseuse permet de constater le caractère normal des séries granulocytaires et érythroblastiques, mais le faible pourcentage des lymphocytes et l'absence de plasmocytes mûrs. Au niveau de certains grains à trame conjonctive cohérente, les cellules réticulaires et monocytaires représentent plus de la moitié des éléments nucléés. Leur noyau est clair, assez volumineux, finement ouvragé, et leur cytoplasme clair ou très légèrement basophile. Cependant, quelques-uns de ces éléments possèdent un cytoplasme plus basophile (basophilie diffuse ou localisée à la périphérie) et pourraient être interprétés comme des précurseurs des plasmocytes.

D) L'HYPOGAMMAGLOBULINEMIE.

Trois électrophorèses des protéines sériques furent pratiquées chez notre malade.

Electrophorèse sur papier réalisée le 23 avril 1958, avec toute transfusion ou injection de gammaglobuline :(%), albumine, 66 ; α_1-globulines, 4 ; α_2-globulines, 19 ; β-globulines, 11 ; γ-globulines, 0.

Electrophorèse réalisée le 28 avril 1958, après transfusion de 50 cc. de G.B. et injection de 600 mg. de γ-globuline (120 mg./kg.) (Pr. Agrégé R. Creyssel).

Electrophorèse sur papier : (%), albumine, 50-4 ; α_1-globulines, 7,2 ; α_2-globulines, 20,8 ; β-globulines, 14,7 ; γ-globulines, 6,9.

Electrophorèse libre à l'appareil de Tisselins : (%), albumine, 50 ; α_1-globulines, 11,5 ; α_2-globulines, 6,1, 13,5 ; β-globulines, 3,5, 10,5 ; γ-globulines, 2,2, 3,3.

Les β-globulines ont deux constituants qui se situent dans la zone de mobilité 3,2-3,6, c'est-à-dire dans la zone des β_1-globulines. La mobilité des "gammaglobulines" est normale.

Sur l'immuno-électrophorèse réalisée le même jour, la ligne de précipitation des γ-globulines est faible mais nette, alors que celle des β_2-globulines est à peine visible.

Electrophorèse sur papier réalisée le 6 mai 1958 : (%), albumine, 63 ; α_1-globulines, 11 ; α_2-globulines, 20 ; β-globulines, 6 ; γ-globulines, 0.

Ainsi, les circonstances dans lesquelles les électrophorèses et immuno-électrophorèses furent pratiquées chez notre malade ne permettent pas, malheureusement, d'apporter de rigoureuses précisions sur l'importance du déficit en γ-globulines. Les seules électrophorèses qui furent réalisées dans des conditions satisfaisantes quant à la date du prélèvement par rapport à celle de la thérapeutique substitutive furent des électrophorèses sur papier, ce qui enlève évidemment de la valeur aux résultats qu'elles nous fournissent et selon lesquels le taux des γ-globulines était apparemment nul. Par contre, l'électrophorèse libre apprécie à 5,5 % le taux de gammaglobulines, abaissement qui n'aurait pas une signification formelle s'il ne devait être interprété en fonction de deux éléments. Le premier élément est l'abaissement de la protidémie globale qui, à deux reprises, fut trouvée à 40 g. et 42 g., de telle sorte qu'en valeur absolue le taux des gammaglobulines était de 2,31 g. par litre de sérum. Le deuxième élément est représenté par le fait que l'électrophorèse libre, de même que l'immuno-électrophorèse, furent pratiquées 48 heures après l'administration de 600 mg. de γ-globulines, ce qui, pour le poids de l'enfant, et compte non tenu du catabolisme, devrait correspondre à une élévation de 2,4 g. de γ-globulines par litre de plasma, de telle sorte que "le taux corrigé" des gammaglobulines sériques serait voisin de 0 comme celui des β_2-globulines.

E) EXAMENS BACTERIOLOGIQUES, PARASITOLOGIQUES, VIROLOGIQUES.

1 - Les nombreux prélèvements de gorge donnèrent lieu à la culture de plusieurs microbes tels que staphylocoques non pathogènes, entérocoques hémolytiques, streptocoques viridans, E. Freundei. Jamais ne furent mis en évidence de bacilles de Löffler, ni de Candida albicans.

2 - Les coprocultures et examens parasitologiques des selles montrèrent des germes variés, mais pas de Candida albicans.

3 - Les hémocultures demeurèrent stériles.

4 - Les examens de la série virologique (prélèvement de gorge pour recherche du virus de l'herpès. Fixation du complément pour l'ornithose, psittacose, le virus A.P.C., le Q-Fever, la grippe asiatique) furent négatifs, sauf les cultures de selles sur cellules Hela, qui révèlèrent la présence d'un virus poliomyélitique type 1 (examen du 16 avril 1958, Laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine, Prof. Sohier).

F) EXAMENS IMMUNO-HEMATOLOGIQUES.

1 - Agglutinines froides = 0. Test de Coombs, direct et indirect = 0. Leuco-agglutinines et thrombo-agglutinines = 0.

2 - Groupe sanguin = A 2Rh négatif.

G) ETUDE ANATOMIQUE : L'APLASIE DU TISSU LYMPHOIDE.

1 - L'autopsie réalisée sept heures après la mort ne permit pas de découvrir d'autres lésions qu'une condensation mal limitée et hétérogène des deux lobes inférieurs des poumons et du lobe moyen. Le foie (250g.) et la rate (10g.) étaient normaux d'aspect et de volume. Le thymus pesait 12 g. L'oesophage et le tube digestif ne présentaient ni ulcération, ni fausses membranes. Les autres viscères ne comportaient pas de lésions macroscopiquement décelables. Enfin, les cultures sur milieu de Sabouraud des différents liquides et viscères ne donnèrent lieu à la pousse d'aucune levure ni champignons.

2 - L'examen histopathologique (Laboratoire d'Anatomie-Pathologie de la Faculté, Prof. Guichard, coupes n° A C 3.755) révéla par contre des altérations très importantes de tous les organes lymphoïdes.

a) Ganglions lymphatiques (ganglions mésentériques) : Les trois ganglions examinés présentent, au faible grossissement, une allure singulière donnant l'impression qu'une préparation spéciale a éliminé le tissu lymphoïde dans son ensemble, et n'a laissé persister

que l'architecture de soutènement, c'est-à-dire le tissu réticulaire. En effet, on n'aperçoit pas un seul follicule lymphoïde, pas un seul centre germinatif et, dans la corticale comme dans la médullaire, tous les amas et cordons cellulaires ne sont constitués que par les cellules réticulaires. Entre eux et autour d'eux, les sinus lymphatiques apparaissent avec une netteté remarquable et inhabituelle, pour la simple raison qu'ils disposent d'un espace beaucoup plus grand que normalement.

L'examen à un grossissement plus fort permet de constater que le contingent lymphocytaire est réduit dans des proportions considérables et qu'il n'est plus représenté que par quelques lymphocytes extrêmement rares et disséminés sur toute l'étendue de la coupe, sans la moindre ébauche de formations lymphoïdes organisées. Le reticulum cellulaire paraît au contraire en état d'hyperplasie relative, du fait qu'il constitue la totalité de l'architecture ganglionnaire. En réalité, cette impression est surtout due au manque de tissu lymphoïde et l'hyperplasie réticulaire, qui demeure très modérée, ne permet pas de parler de réticulose. Il n'existe pas de réaction fibreuse de la trame conjonctive, de telle sorte que l'aspect est très différent de ce qu'on observe dans les ganglions lymphatiques soumis à une radiothérapie intensive.

Enfin, malgré une étude prolongée, minutieuse et spécialement orientée, nous n'avons pas trouvé un seul plasmocyte.

b) La rate présente des altération du même type et de la même intensité. Le fait essentiel est l'absence complète du tissu et des formations lymphoïdes, ce qui confère à l'organe une structure générale anormalement lâche. Les artérioles corpusculaires sont facilement reconnues, mais aux lieu et place des corpuscules de Malpighi, comme dans les cordons de Billroth, on ne trouve qu'un tissu réticulaire, en état d'hyperplasie relative modérée, avec quelques noyaux picnotiques. Les lymphocytes sont aussi rares que dans les ganglions lymphatiques, et pareillement disséminés. Nous n'avons pas pu trouver un seul plasmocyte.

c) Un fragment d'iléon a été examiné. On reconnaît en un point, dans la sous-muqueuse, l'emplacement d'un nodule lymphoïde. Mais, là encore, le tissu lymphoïde est complètement absent, il n'existe ni lymphocytes, ni lymphoblastes, et il ne persiste que l'architecture réticulaire. Par ailleurs, le chorion paraît beaucoup plus pauvre en cellules que normalement, et de fait, les lymphocytes et les plasmocytes, qui sont habituellement assez nombreux, font totalement défaut.

d) Le thymus présente lui aussi un aspect singulier. Au faible grossissement, on reconnaît très bien sa structure lobulée, mais on constate déjà l'absence de tout amas de thymocytes, même dans les régions corticales, où ils sont habituellement nombreux et volumineux. Au fort grossissement, il apparaît bien, en effet, que les thymocytes ont disparu, et que n'existe plus que le fond épithélial de l'organe.

e) Le même type d'altération est observé dans le tissu amygdalien : sous l'épithélium buccal, invaginé en des cryptes aisément reconnaissables, le chorion est vide de tout élément lymphocytaire et il n'existe pas un seul follicule lymphoïde.

f) Deux fragments de poumon sont atteints d'une alvéolite exsudative, oedémateuse et hémorragique par place. Celle-ci comporte de nombreuses "cellules rondes", quelques polynucléaires, mais les lymphocytes y sont extrêmement rares, et il n'existe pas de plasmocytes.

g) Le rein, les surrénales, le foie, ont une structure normale.

En somme, l'examen histologique révèle une aplasie totale du tissu lymphoïde des ganglions lymphatiques, de la rate, de l'intestin, du thymus, de l'amygdale. Il ne s'agit pas d'un "étouffement" du tissu lymphoïde par une prolifération du tissu réticulaire, car l'hyperplasie de celui-ci demeure très modérée et seconde ; l'aspect est celui d'une lésion passive, d'une véritable "déshabitation". Il convient de noter, par ailleurs, que si l'aplasie proprement lymphocytaire est le fait histologique dominant, l'absence de plasmocytes dans tous les viscères examinés, même dans l'intestin et au sein des lésions inflammatoires pulmonaires, mérite d'être signalée.

OBSERVATION N° 2 (observ. 1 de GLANZMANN & RINIKER)

Résumé : Un nourrisson de quatre mois dont une soeur est décédée à trois mois d'une affection analogue, présente un syndrôme infectieux grave dominé par un muguet étendu et opiniâtre évoluant depuis l'âge de 7 semaines. Les numérations et formules sanguines révèlent d'emblée une lymphocytopénie progressive. Apparition d'un exanthème morbilliforme et de manifestations bronchopulmonaires entraînant la mort à l'âge de 5 mois 1/2. Les examens histologiques des viscères montrent une atrophie des follicules lymphoïdes de la rate et une mycose nécrotique à candida albicans des muqueuses digestives. Absence de plasmocytes sur les coupes histologiques. Soeur de l'observation n° 8.

R. Rosalie, née le 2 avril 1948, est hospitalisée le 4 août 1948 à l'âge de quatre mois. Décès le 10 septembre 1948 à l'âge de 5 mois et huit jours.

A) ANTECEDENTS.

familiaux : cf. obs. n° 8.

personnels : naissance normale. Nourrie au sein jusqu'à 10 semaines puis allaitement mixte. "Prospère" moins que ses frères et soeurs mais aucun trouble jusqu'à l'âge de 7 semaines.

B) DESCRIPTION CLINIQUE.

- L'hospitalisation est motivée par un muguet apparu à 7 semaines, important, rebelle au traitement, des poussées fébriles avec bronchite et otite.
- A l'entrée au Jenner Spital (4-8-48) à l'âge de 4 mois :

S.G. : hypotrophie staturopondérale importante (3 kg880).
température à 37°8.

S.F. : selles un peu liquides
toux et polypnée

S.P. : muguet intense, étendu à toute la cavité buccale.
reste de l'examen : rhinopharyngite purulente, petits ganglions sous-maxillaires et nuquaux - impétigo péribuccal.

C) EVOLUTION ET TRAITEMENT.

- Traitement pendant les 37 jours d'hospitalisation.

Antibiotiques : Sulfadiméthyldiazine, à partir du 6 août
pénicilline à partir du 10 août
ultérieurement streptomycine (30 cg. par jour à partir du 19 août).

Traitement du muguet : glycérine boratée et iodée localement - vitaminothérapie par voie générale.

Sang : 60 cc. le 16 août ; 80 cc. le 9 septembre.
Sérum antidiphtérique : 2 500 u. le 1er et le 2 sept.

- l'evolution est la suivante :

- au point de vue général : poussées fébriles irrégulières à 38°-39°, courbe de poids en plateau, selles normales.
- au point de vue pharyngée : en dépit d'améliorationstransitoires, persistance d'un muguet rebelle aux thérapeutiques locales, qui s'étend ultérieurement à tout le larynx et au pharynx.
- Des complications infectieuses surviennent :

otite purulente gauche
impétigo buccal et mentonnier
apparition d'une voix rauque faisant craindre un croup.
pneumopathie traînante avec toux intense, puis dyspnée, tirage, râles bronchopulmonaires et, sur les films, opacités bilatérales de type "bronchopneumonique".

Enfin, un exanthème morbilliforme, urticarien, "n'évoquant pas l'exanthème sérique", apparaît le 6 sept. (5 jours après le sérum antidiphtérique) régresse pour réapparaître le 8 sept.

Exitus le 10 sept. à 5 mois et une semaine, dans un tableau broncho pneumopathique.

D) LA LYMPHOCYTOPENIE.

- N.F. : lymphocytopenie absolue et relative, d'emblée nette et progressive.

  Par ailleurs : anémie normochrome progressive, chiffre de leucocytes à la limite inférieure de la normale ou même franchement abaissé, polynucléose relative mais dans les limites de la normale en valeur absolue, légère éosinophilie.

	5 août	21 août	26 août	2 sept.
Hemoglobine %	75	61		59
G.R. (en millions)	4,2	3,1		2,4
Valeur globulaire	0,91	0,98		1,01
G.B. par mm^3	6100	3600	7000	5500
Métamyolocytes	1		0,5	1
Neutrophiles %	72	81	89	86
mm^3	(4400)	(2900)	(6200)	(4700)
Monocytes et formes de passage	9,5	2,6	5,5	3
Eosinophiles				
LYMPHOCYTES %	15,5	13	4	2,5
par mm^3	915	494	312	138

- myélogramme non pratiqué.

E) AUTRES EXAMENS.

- Electrophorèse des protéines sanguines non pratiquée.

- Examens bactériologiques :
  prélèvement buccal (cultures) : nombreuses levures (candida), colibacilles, entérocoques, bacilles fusiformes, spirochètes. Liquide de lavage gastrique : spores.

- Examens immunologiques
  cuti-réactions ~~tuberculiniques~~ répétées négatives.

- En outre : traces d'albuminurie
  élimination urinaire de vitamine C normale ou abaissée.

F) ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

- autopsie pratiquée au Pathologische Institut der Universität Bern Pr. WALTHARD) par les Drs. Riniker et Niederer - 172/50 -

- Lésions macroscopiques :
  Un peu de liquide clair dans le péritoine
  Trois faits marquants :
  • membrane blanc grisâtre recouvrant en totalité ou en partie la langue, les amygdales, le pharynx, l'oesophage, l'estomac, le larynx (qu'elle rétrécit), la trachée.
  • Poumons congestifs avec plages de condensation.
  • Iléon terminal : deux petites ulcérations à bords nets.

  Par ailleurs :
  Thymus (15 gr), rate (8gr), foie (235gr), ont un aspect normal.
  Petits ganglions cervicaux, bronchiques, médiastinaux, mésentériques et rétropéritonéaux. Coeur. Surrénales, reins : RAS.

- Etude histologique :

1) les organes lymphoïdes

  • rate : disparition presque complète du tissu lymphatique. A la place des corpuscules de Malpighi on ne trouve qu'un réticulum parfois condensé (avec formation de fibres collagènes et dégénérescence hyaline).
  Les lymphocytes y sont rares de même qu'au niveau des cordons de Billzoth.
  Sinus veineux élargis ; hémosidérine dans les cellules de la pulpe rouge.
  COTTIER a revu les coupes : même aspect que dans l'obs. 8 mais moins intense, avec disparition des lymphocytes, absence de plasmocytes.

  • Iléon (au niveau des ulcérations)
  nécrose de la muqueuse et de la sous-muqueuse adjacente avec, au frottis, nombreux filaments mycéliens et conidies.
  rares lymphocytes et neutrophiles.

  • Pharynx - oesophage - estomac.
  Nécrose de la muqueuse et d'une partie de la sous-muqueuse avec, en surface, bactéries et champignons. Sous-muqueuse par endroits hémorragique rares lymphocytes et polynucléaires.

2) Les autres organes :

  • Moëlle osseuse : panmyélophtisie. Composée presque exclusivement de cellules réticulaires avec phagocytose d'érythrocytes; myélo-

cytes absents. Myéloblastes souvent isolés, rares érythroblastes. Mégacaryocytes en amas compacts.

- Foie : surcharge graisseuse périphérique.
- Poumon : pneumonie lobulaire avec alvéolite exsudative. Sur les frottis filaments mycéliens et germes Gram +
- Myocarde : rares hémorragies intramyocardiques.
- Surrénales - cortex : très rares gouttelettes lipoïdes ; médullaire : très developpée.
- Rein : RAS.

EN CONCLUSION :

Disparition presque complète de follicules lymphoïdes spléniques avec lymphocytes rares et plasmocytes absents.

Mycose nécrotique à candida de la langue et du larynx, du pharynx, de l'oesophage, de l'estomac et de l'iléon.

Panmyélophtisie

Pneumonie lobulaire (avec filaments mycéliens sur les frottis).

OBSERVATION N° 3 (obs. 2 de GLANZMANN ET RINIKER. Obs. 8 a de BARANDUN).

Résumé : Un nourrisson de quatre mois 1/2 dont un frère est mort à l'âge de quatre mois d'agranulocytose, présente un muguet de toute la cavité buccale étendu jusqu'au pharynx et au larynx. Les numérations et formules sanguines révèlent d'emblée une lymphocytopénie. Apparition ultérieure d'un exanthème morbilliforme et de signes bronchopulmonaires avec exitus à l'âge de six mois. Les examens histologiques révèlent une atrophie généralisée du tissu lymphoïde (ganglions lymphatiques, rate, iléon et appendice avec absence de plasmocytes et, par ailleurs, une mycose nécrosante à candida de l'oesophage, de l'iléon et des poumons.
Frère de l'obs. n°9.

A... Walter, nourrisson de sexe masculin, né le 3 avril 1949, est hospitalisé le 25 août 1949 à l'âge de 4 mois 1/2. Décès le 6 oct. 1949 à l'âge de 6 mois.

A) ANTECEDENTS.

. familiaux : cf. obs. n°9

. Personnels : aucun renseignement.

B) DESCRIPTION CLINIQUE.

- L'hospitalisation est motivée par une dacryocystite, de la toux et surtout un muguet étendu.

- A l'entrée, le 25 août 1949 à l'âge de quatre mois 1/2, au Jenner Spital Bern :

S.G. : légère hypotrophie staturo-pondérale (5,140 kg). Assez bon état général. Apyrexie.

S.F. : toux coqueluchoïde sans dyspnée maix voix rauque ; pas de troubles digestifs.

S.P. : muguet intense, étendu à toute la cavité buccale jusqu'au voile et à l'arrière pharynx, constituant une membrane épaisse et adhérente.

Reste de l'examen : pyodermite ; râles pulmonaires aux deux bases avec, sur les radios, élargissement des hiles et accentuation de la trame bronchique.

C) TRAITEMENT ET EVOLUTION.

. Traitement non précisé.

. Evolution : 42 jours d'hospitalisation.

- au point de vue général : apparition de la fièvre, d'abord par poussées, puis permanente. Courbe de poids stationnaire. Pas de troubles digestifs.

- persistance inchangée du muguet.

- persistance de la pneupopathie avec toux, râles pulmonaires et opacités bilatérales sur les radiographies.

- apparition d'un exanthème le 28 sept. puis le 5 oct., généralisé, morbilliforme, en plaques par endroits confluentes.

- décès le 6 oct. 1949 dans un tableau bronchopneumopathique avec convulsions, à l'âge de 6 mois.

D) LA LYMPHOCYTOPENIE

N.F. : lymphocytopénie d'emblée nette et stable.

- Par ailleurs : G.R. et G.B. en nombre normal ; polynucléose absolue et relative lors du premier examen avec, ultérieurement, chiffre de neutrophiles élevé en pourcentage mais normal en valeur absolue ; taux des plasmocytes sanguins entre 0 et 1.

	26 août	16 sept.	30 sept.
HEMOGLOBINE en %	8I	74	110
G.R. (million)	4,8	4	5,3
VALEUR GLOBULAIRE	0,84	0,92	1,4
G.B. (par mm^3)	9800	6I00	7400
myélocytes			2
métamyélocytes	0,5		
neutrophiles %	73,5	66	58,5
neutrophiles mm^3	7I50	4050	4300
Eosinophiles	2,5		2
Grands monocytes	14,5	23	26,5
PLASMOCYTES			1
LYMPHOCYTES %	9	II	I0
LYMPHOCYTES mm^3	882	67I	740

Myélogramme non pratiqué.

E) AUTRES EXAMENS.

- Examens parasitologiques : levures et candida dans le prélèvement de bouche et dans les selles.
- Electrophorèse des protéines sanguines et examens immunologiques non pratiqués.

F) ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

1) Autopsie pratiquée au Pathologische Institut der Universitat Bern (Pr. Walthard) par les Drs. Riniker et Hermann, n° 165/49.

2) Lésions macroscopiques.
liquide jaunâtre dans le péricarde, la plèvre et le péritoine.

Trois faits marquants :

- membrane blanc jaunâtre recouvrant la muqueuse congestive de

l'oesophage avec, aux frottis, présence de myceliums et de conidies de candida albicans.

- Petits nodules pulmonaires disséminés dans les deux lobes inférieurs et le lobe supérieur gauche.

- Au niveau du tube digestif la muqueuse pharyngée, gastrique et duodénale est congestive avec de petites hémorragies.
  . Plusieurs petites ulcérations au niveau de l'iléon terminal.

Par ailleurs :
ganglions un peu hypertrophiés (cervicaux et bronchiques) ou de volume normal (rétropéritonéaux et mésentériques); amygdales palatines de volume normal.
Thymus petit.
Rate petite (12 gr)
Foie hypertrophié (420 gr)
Autres viscères (surrénales, rein, cerveau) normaux.

3) Etude histologique :

1 - Les organes lymphoïdes :

- ganglions lymphatiques (cervicaux, rétropéritonéaux, et mésentériques). Structure conservée. Absence complète de tissu lymphoïde (Follicules lymphoïdes et cordons médullaires). Très rares lymphocytes et lymphoblastes épars dans le réticulum. Sinus lymphatiques dilatés ; seul persiste le réticulum qui apparaît "lavé" de ses éléments lymphoïdes. Il est formé de cellules réticulaires en amas compacts avec mitoses rares et de fibres un peu épaissies mais non hyalines.

- la rate : à la place des corpuscules de Malpighi, on ne retrouve autour des artères folliculaires qu'un tissu réticulaire à cellules claires, gonflées et à fibres fines sans hémosidérose. Les lymphocytes y sont épars ou absents ainsi qu'au niveau des cordons de Billroth.

- L'intestin : absence de follicules lymphoïdes et d'amas de lymphocytes.

- Iléon : l'emplacement des follicules n'est occupé que par du tissu réticulaire.
  Au niveau des ulcérations de l'iléon terminal, la muqueuse et la sous-muqueuse ont disparu, remplacées par des plages hyalines avec, en surface, amas de bactéries et rares filaments mycéliens. RINIKER interprète ces ulcérations comme la conséquence d'une dégénérescence hyaline des plaques de Peyer.

- Appendice : absence complète de tissu lymphatique.

COTTIER, qui a revu les coupes, note l'absence de plasmocytes.

2 - Les autres organes.

- La moëlle osseuse : aspect de myélopathie aplasique. Réticulum normal, rares myélocytes neutrophiles et éosinophiles. Quelques leucocytes segmentés et érythroblastes. Les mégacaryocytes sont seuls en nombre normal.
- Le foie : surcharge graisseuse diffuse.
- Poumon : pneumonie lobulaire avec nombreux nodules comportant un centre nécrotique, une zone intermédiaire avec des débris nucléaires, des amas de bactéries de rares filaments mycéliens, et pauvre en neutrophiles et en lymphocytes, enfin une mince bordure périphérique hémorragique. Pour RINIKER, c'est un aspect évocateur d'une mycose pulmonaire.
  Zones d'emphysème.
  Inflammation de la muqueuse bronchique, pauvre en lymphocytes et en leucocytes.
- Oesophage : sa muqueuse est le plus souvent détruite, remplacée par une membrane contenant des bactéries et des filaments mycéliens qui pénètrent dans la sous-muqueuse et parfois même jusque dans la lumière de petites veines. L'absence de réaction du tissu envahi est remarquable (rares macrophages, lymphocytes et neutrophiles) Les frottis de la muqueuse confirment la présence de streptocoques, de filaments mycéliens et de conidies de candida albicans.
- Rein : congestif avec oedème des glomécules.
- Oedème cérébral.
- Autres organes normaux (coeur, surrénales, pancréas, corps thyroïde, hypophyse).

4) EN CONCLUSION :

Atrophie généralisée du tissu lymphatique (rate, ganglions, iléon et appendice) avec absence de plasmocyte.

Mycose nécrosante à candida albicans du tractus respiratoire (poumon) et digestif (oesophage, iléon).

Panmyélophtisie.

Pneumonie lobulaire avec pleurésie hydropéricarde et ascite.

OBSERVATION N° 4 (R. AMLIE) 1952.

Résumé : Nourrisson de trois mois 1/2 présentant un syndrome infectieux dominé par un muguet rebelle et extensif. Les numérations et formules sanguines révèlent une lymphocytopénie d'emblée nette et pro-

gressive. Evolution mortelle à l'âge de 5 mois.

Nourrisson de sexe féminin hospitalisé à l'âge de 3 mois 1/2, décédé à l'âge de 5 mois.

A) ANTECEDENTS.

- familiaux : non précisés.
- personnels : naissance normale. Nourri au sein jusqu'à 2 mois 1/2 puis allaitement artificiel. Présente à l'âge de 10 jours une éruption pemphigoïde avec abcès et une otite à 2 mois 1/2.

B) DESCRIPTION CLINIQUE.

- l'hospitalisation est motivée par une diarrhée persistante depuis l'âge de un mois 1/2 avec courbe de poids stagnante.

- à l'entrée : Rikshospitalets Barnek linikk OSLO (Pr. SALOMONSEN). Nourrisson âgé de 3 mois 1/2.

S.G. hypotrophie pondérale (pèse 700 g de plus qu'à la naissance). Apyrexie.

S.P. Enduit amygdalien blanc jaunâtre reposant sur un muqueuse sanguinolente.

Reste de l'examen : otite bilatérale et dermite du siège.

C) TRAITEMENT ET EVOLUTION.

- Traitement pendant les 6 semaines d'hospitalisation ; d'abord traitement local de l'otite.

A partir du 15e jour pénicilline puis auréomycine.

- Evolution vers l'aggravation :
  - Générale : perte de poids
    apparition de fièvre la dernière semaine.
  - Pharyngée : l'enduit amygdalien s'étend aux joues, au pharynx et au larynx.
  - Complications infectieuses.
    persistance de l'otite
    apparition d'une dermite généralisée
  - Exitus à l'âge de 4 mois.

D) LA LYMPHOCYTOPENIE.

N.F. : quatre examens de sang furent pratiqués avec

- lymphocytopénie d'emblée nette et progressive.
- par ailleurs : polynucléose relative et absolue dont est responsable plus que le chiffre des neutrophiles, celui des éosinophiles.

qui est de 29 %. L'enfant avait reçu de la pénicilline. Notons la présence anormale dans le sang d'une forte proportion de cellules jeunes (promyélo.), sur lesquelles l'auteur : ne donne pas d'autres précisions.

	à l'entrée	3e sem.	5e sem.	jour du décès
HEMOGLOBINE %	85 %	95 %	96 %	105 %
G.R. (million)	3,96	5,12	5,32	
G.B. par mm^3	5600	8500	I4600	4000
Neutrophiles %	46	47	58	
Basophiles %	3			
Eosinophiles %	9	29	29	
Monocytes %	4	I	I	
LYMPHOCYTES %	26	9	3	
par mm^3	1460	765	438	
Promyélo	12	14	9	

Myélogramme : RAS.

E) AUTRES EXAMENS.

- Electrophorèse des protéines sanguines non pratiquée
- Examens bactériologiques et parasitologiques
  - Prélèvement buccal : à l'examen direct mycelium abondant; sur Sabouraud : Candida Albicans.
  - Pus auriculaire : Candida Albicans et Staphylocoque doré.
  - Lésions cutanées : Candida Albicans.
- Examens immunologiques : agglutination du Candida à 1/16 (témoin 1/4 et 1/8).
- En outre : V.S. peu élevée (16/7/2) en une heure.

F) ANATOMIE PATHOLOGIQUE

- Etude macroscopique
  - Deux faits marquants :
    - un enduit gris verdâtre de la muqueuse buccale s'étendant au pharynx, au larynx et à l'oesophage terminal.
    - deux petites granulations spleniques en tête d'épingle.
  - Les autres organes sont apparemment normaux (trachée, estomac, poumon, coeur, péritoine, foie, rein).
  - Examens pycologiques post mortem : Candida Albicans très abondant dans les granulations spleniques, les muscles bronchiques et le sang intracardiaque.

- Etude histologique :

Les granulations spléniques : tissu nécrotique avec réaction inflammatoire et présence de mycelium. Pas d'autres renseignements.

OBSERVATION N° 5 (W.L. DONOHUE 1953)

Résumé : Garçon de deux ans et trois mois présentant un syndrome infectieux avec hépatosplenomegalie et stomatite pseudoaphteuse à pyocyanique. Les numérations et formules sanguines révèlent une lymphocytopénie d'emblée intense et persistante. Décès à l'âge de deux ans et cinq mois. Les examens histologiques des viscères révèlent une disparition presque complète du tissu lymphoïde des ganglions lymphatiques, du thymus, de la rate, de l'intestin et du tissu amygdalien, ainsi qu'une mycose nécrosante de l'oesophage à Candida Albicans.

Garçon hospitalisé le 8 novembre 1951 à l'âge de deux ans et 4 mois décédé 3 semaines après le 29 novembre 1951.

A) ANTECEDENTS

- Aucun renseignement ni sur les Parents, ni sur la fratrie.
- Au point de vue personnel. Aucun incident en dehors d'une convulsion fébrile à l'âge de 6 mois et d'une amygdalite à l'âge de deux ans guérie par la pénicilline et les sulfamides. Vaccination sans incidents contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche.

B) DESCRIPTION CLINIQUE DE LA MALADIE.

- L'hospitalisation est motivée par l'apparition d'un épisode fébrile datant de trois semaines avec anorexie, perte de poids et amygdalite, rebelle au traitement (sulfamides et Pénicilline).

- A l'entrée : garçon âgé de deux ans et quatre mois

S.G. : température à 40°.
S.P. : amygdalite avec enduit blanchâtre recouvrant la langue.
foie atteignant l'ombilic.
rate dépassant de 9 cm le rebord costal, dure.

C) EVOLUTION ET TRAITEMENT.

- Traitement pendant les 20 jours d'hospitalisation
antibiotiques : d'abord Pénicilline pendant les 9 premiers jours, remplacée ensuite par la Streptomycine ; adjonction de chloramphénicol le 6e jour.

Transfusions de sang : 250 cm^3 à 3 reprises, les huitième, neuvième et onzième jours.

- L'evolution se fait vers l'aggravation progressive

  • Au point de vue général : clochers fébriles à 40°5 avec anorexie, et persistance de l'hépatosplénomégalie. Il s'y associe des troubles digestifs avec vomissements brunâtres et selles nombreuses.

  • Au point de vue pharyngé : persistance de l'amygdalite et apparition progressive d'une stomatite, pseudoaphteuse étendue, sévère, rebelle au traitement.

  • Apparition de signes respiratoires avec toux et voix rauques, polypnée, mais la radiographie pulmonaire est subnormale

  • Décès le 29 novembre 1951 à l'âge de deux ans 4 mois 1/2 dans un coma avec troubles respiratoires.

D) LA LYMPHOCYTOPENIE

- N.F. : lymphocytopénie très nette d'emblée en pourcentage et valeur absolue.
En outre, taux d'Hémoglobine un peu bas, leucopénie importante avec polynucléose relative mais neutropénie en valeur absolue.

Dates nov. 1951	8	10	15	25	26
Hemoglobine g %		9,2			8,4
Plaquettes		280 000			
Réticulocytes			0,3		
Leucocytes	800	1100			
neutrophiles %		90	87	88	
eosinophiles %		2	0	0	
monocytes %		0	9	8	
LYMPHOCYTES %		8	4	4	
par mm^3		88			

- Myélogramme : (en pourcentage)

  • contingent erythrocytaire et granuleux normal
  • contingent lymphoïde normal puis abaissé.

Dates nov. 1950	IO	20	29
Mégacaryocytes	rares		
Série rouge	49	28	I2
Granulocytes	29	72	68
Myélocytes	4	IO	I5
Métamyélocytes	4	IO	I2
Neutrophiles	I8	52	36
Eosinophiles	3	0	5
Monocytes	4	2	2
LYMPHOCYTES %	I8	2	II

E) AUTRES EXAMENS.

- Protéines sanguines : électrophorèse non pratiquée. Albumine = 25g 5% globulines 24g %

- bactériologiques
  - Prélèvement de gorge et de bouche : pyocyanique résistant aux antibiotiques sauf à la polymyxine.
  - Hémoculture négative
  - Médulloculture : i germes, ni levures, ni champignons.

- Immunohématologiques
  - Absence d'antoisoagglutinines à 4° - 20° et 37° test de résistance des globules rouges normal - test de Coombs négatif. HVDB direct 0,64 - indirect 0,67 mg %
  - Sérodiagnostics pour la fièvre typhoïde et la fièvre de Malte négatifs à trois reprises. Paul et Bunnel négatif. Bordet Wassermann négatif. Tests cutanés négatifs pour la tuberculine (1/2000) et l'histoplasmine (1/100).

F) ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

1- Autopsie pratiquée le 29-11-51, deux heures après la mort.

2- Etude macroscopique.

  - Membrane blanchâtre épaisse (1/2cm) étendue aux2/3 inférieurs de l'oesophage obstruant presque le cardia;
  - Exsudats blanchâtres dans les cryptes amygdaliennes
  - Ganglions lymphatiques un peu hypertrophiés (cervicaux, thoraciques, abdominaux).
  - Gros foie 1023 g (normal 400g) et grosse rate 131g (normal 35 g) Thymus 6g.
  - Ulcération de la muqueuse rectale

- Autres organes normaux (trachée, larynx, estomac, cerveau).
- Présence de Candida Albicans dans le prélèvement et la culture de la membrane oesophagienne.

3- Etude histologique

a) les organes lymphoïdes.

- Ganglions (cervicaux, péribronchiques, péripancréatiques, périaortiques et mésentériques).
  - Absence de follicules lymphoïdes d'où l'aspect en "éponge"
  - Quelques lymphocytes en amas et épars
  - Prolifération du réticulum due en partie à la disparition des lymphocytes avec érythrophagocytose.
  - Capsule épaissie et sinus lymphatiques élargis.

- Thymus : même aspect que les ganglions lymphatiques

- Rate :
  - Absence complète de lymphocytes dans les corpuscules de Malpighi
  - Réticulum normal avec phagocytose. Pas de fibrose, ni sidérose, ni hématopoïèse.

- Amygdales :
  - en majeure partie nécrosées avec présence de bactéries. Pas de mycose.
  - Les quelques zones de tissu sain ont un aspect identique au reste du tissu lymphoïde.

- Tube digestif (estomac, grêle, colon)
  - disparition du tissu lymphoïde de la muqueuse
  - Dans les plaques de Peyer, foyers clairsemés de 10 à 20 lymphocytes.

b) Les autres organes

- Moëlle osseuse (sternum, côtes, vertèbres) modérément hypoplasique, lignées rouge , granuleuse, et mégacaryocytaire normales mais peu de lymphocytes.

- Foie - Cellules hépatiques et cellules de Kuppfer normales, quelques zones éparses de nécrose avec faible réaction inflammatoire à mononucléaires.

- Oesophage -
  - ulcérations confluentes de la muqueuse, recouvertes d'une épaisse couche nécrotique avec présence de spores et de filaments de Candida Albicans pénétrant jusqu'à la couche musculaire superficielle.
  - Minime réaction inflammatoire à polynucléaires et mononucléaires.

- Rectum
  - ulcération superficielle
  - réaction inflammatoire et mononucléaires. Pas de mycose.

. Trachée : pas de mycose

. Poumon : plages de bronchopneumonie hémorragique hypostatique avec nombreuses bactéries. Faible réaction inflammatoire à polynucléaires et mononucléaires. Pas de mycose.

. Aspect subnormal des autres organes (coeur, pancréas, rein, cerveau, glande sous-maxillaire, corps thyroïde, surrénale, hypophyse).

4- EN CONCLUSION.

- disparition presque complète du tissu lymphoïde des ganglions lymphatiques, de la rate, de l'intestin, de l'amygdale et du thymus.
- mycose à Candida Albicans de l'oesophage.
- Hypoplasie médullaire
- Faible réaction inflammatoire (poumon, oesophage, rectum, foie) avec prédominance de polynucléaires et de mononucléaires

---

OBSERVATION N° 6 : W. KOSENOW & N. SCHUMMELFEDER 1953 (Cas n° 1).

Résumé : Nourrisson qui présente depuis l'âge de trois mois, une diarrhée fébrile, persistante et rebelle. Les numérations et formules sanguines répétées montrent une lymphocytopénie d'emblée nette, évoluant ultérieurement vers une alymphocytose. Apparition d'un exanthème généralisé morbilliforme et exitus à l' âge de 4 mois dans un tableau de pneumopathie. Les examens histologiques des viscères révèlent une atrophie du tissu lymphoïde des ganglions lymphatiques, de la rate, du thymus et de l'intestin. Pas de mycose. Frère de l'observation n° 7.

K. BERNHARD

Nourrisson, de sexe masculin né le 10 mai 1950, hospitalisé le 31 août 1950 à l'âge de trois mois et trois semaines, décédé le 16 septembre à l'âge de quatre mois et une semaine.

A) ANTECEDENTS.

- familiaux : voir l'observation 7
- personnels : naissance normale (P.N. 4 kg), nourri au sein. En bonne santé jusqu'à l'âge de trois mois.

B) DESCRIPTION CLINIQUE DE LA MALADIE.

- L'Hospitalisation est motivée par l'apparition depuis l'âge de trois mois d'une diarrhée liquide ou glaireuse, parfois sanguinolente, rebelle au traitement usuel.
- A l'entrée : le 31/8/50 à l'âge de trois mois et trois semaines.

S.G. : assez bon état général. Température 38°5
légère hypotrophie pondérale (5 kg,2)

S.F. : diarrhée liquide et glaireuse

S.P. : quelques pustules au niveau de la cuisse
foie dépassant de deux travers de doigt, rate et ganglions non perceptibles.
Aucun signe pulmonaire clinique ou radiologique, pas de muguet

C) EVOLUTION ET TRAITEMENT.

- Traitement pendant les 17 jours d'hospitalisation
  - Antibiotiques : d'abord association de sulfonamide (30 cg/kg du 31 août au 4 septembre) et de Pénicilline (30 000 Unités/kg du 31 août au 7 septembre) puis Streptomycine (50 mg/Kg du 6 au 11 septembre) Sulfathiazol du 12 au 14 septembre.
  - Transfusions ;
    transfusions de sang (le 2, 13 et 14 septembre) et de plasma (le 3 et 4 septembre).
  - Pyramidon (6 cg puis 2 cg,5 par jour) du 6 au 11 septembre.
- L'évolution se fait vers l'aggravation progressive.
  - Au point de vue général : température entre 38°5 et 39° - 4 à 5 selles liquides par jour, détérioration de l'état général avec courbe pondérale en plateau.
  - Au point de vue pharyngé : apparition transitoire d'un muguet buccal discret.
  - Apparition le 7 septembre d'un exanthème généralisé morbilliforme qui persistera avec une intensité variable jusqu'à la mort.
  - Décès le 16 septembre à l'âge de quatre mois une semaine dans un tableau de pneumopathie.

D) LA LYMPHOCYTOPENIE

N.F. : pratiquée à 6 reprises montre une lymphocytopénie d'emblée très nette (inférieure à 1000 par mm^3) puis progressive avec absence complète de lymphocytes à deux examens successifs (le 13 et 15 septembre).
Le chiffre de leucocytes est variable avec un taux supérieur à 15 000 au 1er examen et deux taux ultérieurs inférieurs à 5 000/mm^3.
Polynucléose relative et absolue. Taux d'hémoglobine à 70 %.

Myélogramme non pratiqué.

E) LES AUTRES EXAMENS.

- Electrophorèse des protéines sanguines non pratiquée

- Examens bactériologiques et immunologiques
  sérodiagnostics de Widal négatifs à plusieurs reprises
  un sérodiagnostic + ou 1/400 pour le bacille de Flexner
  Wassermann négatif.
  Groupe sanguin O.

- En outre : urines RAS
  LCR 17/3 éléments Nonne Pandy négatif

F) ANATOMIE PATHOLOGIQUE

1- Autopsie pratiquée le jour même du décès le 16-9-50 - N° 302/50
Pr. SCHULLOCK Pathologischer Institut der Westfalischen Wilhelms - Universität Münster.

2- Etude macroscopique
- Liquide pleural et condensation pulmonaire diffuse et bilatérale
- Oedème du myocarde, du foie, du rein, du cerveau.
- Steatose hépatique.
- Oedème diffus de la paroi intestinale et ulcérations étendues du colon.
- Atrophie thymique.
- Absence de mycose des voies respiratoires supérieures et du tractus intestinal.

3- Etude histologique.

a) Les organes lymphoïdes

- ganglions lymphatiques.
  - Structure externe conservée
  - Absence complète des follicules lymphoïdes et des cordons folliculaires. Seul persiste le tissu réticulaire avec des cellules de type fibroblastique et des fibres un peu épaissies après imprégnation argentique.
  - Lymphocytes très rares ou totalement absents
  - Pas d' infiltrat inflammatoire, ni fibrose, ni hyalinose, ni nécrose. Présence de grandes cellules isolées, à protoplasme abondant basophile, à noyau riche en chromatine. Capsule un peu épaissie.
  - Sinus lymphatiques élargis, remplis de monocytes, d'où l'aspect "en éponge".

- rate : aspect identique.
  - Absence complète des formations lymphoïdes
  - Seul persiste le réticulum du même type que dans le ganglion, avec cellules basophiles identiques mais fibres normales.
  - Lymphocytes très rares.

- Paroi intestinale
  - Le tissu lymphatique a pratiquement disparu, à sa place n'existent que des cellules réticulaires.

- Thymus.
  Absence complète de thymocytes. Tissu fibreux.

b) Les autres organes

- Moëlle osseuse : RAS.
- Foie : prolifération des cellules de Kuppfer avec vacuoles intraprotoplasmiques.
- Capsules surrénales : normales
- Absence de mycose.

4- CONCLUSION

- Atrophie intense et généralisée du tissu lymphoïde. (ganglions lymphatiques, rate, thymus, intestin).
- prolifération partielle et compensatrice du réticulum.
- pas de mycose

OBSERVATION N° 7 : W. KOSENOW & N. SCHUMMELFEDER 1953 (Cas n° 2)

Résumé : Nourrisson âgé de deux mois 1/2, dont un frère (Bernhard observation 6) a eu une affection identique, et qui présente une diarrhée fébrile rebelle au traitement. Les numérations et formules sanguines normales au début, montrent ultérieurement une agranulocytose transitoire et une lymphocytopénie persistante. Apparition d'un exanthème généralisé morbilliforme et exitus à l'âge de 3 mois 1/2 Les examens histologiques des viscères révèlent une atrophie intense du tissu lymphoïde (ganglion lymphatique, rate, thymus et intestin) et une myélophtisie. Absence de candidose clinique et anatomique.

K. Josef-Alfred

Nourrisson de sexe masculin né le 14 octobre 1952, hospitalisé le 3 janvier 1953 à l'âge de deux mois 1/2, décédé le 31 janvier 1953 à l'âge de 3 mois 1/2.

A) ANTECEDENTS

- Parents en bonne santé
- dernier enfant d'une fratrie comprenant 5 garçons.
  - 1er enfant 8 ans en bonne santé.
  - 2e enfant 5 ans en bonne santé.
  - 3e enfant BERNHARD K. (6e observation) mort en 1950.
  - 4e enfant 15 mois en bonne santé.

Les examens sanguins des parents et des enfants vivants sont normaux.

- Antécédents personnels
  naissance normale (P.N. 3kg, 750)
  au sein jusqu'à 2 mois 1/2 puis allaitement mixte; en bonne santé jusqu'à l'âge de deux mois et 10 jours.

B) DESCRIPTION CLINIQUE DE LA MALADIE.

- L'hospitalisation est motivée par l'apparition depuis 10 jours d'une diarrhée rebelle, sans cause notable.
- A l'entrée le 3 janvier 1953 nourrisson âgé de 2 mois 1/ .

  S.G.: hypotrophie pondérale modérée (4 kg, 180)
  température à 39°. Etat général non inquiétant.

  S.F. : diarrhée liquide avec glaires.

  S.P. : foie à peine perceptible. Rate et ganglions non palpables.
  pas de muguet.
  Aucun signe pulmonaire clinique ou radiologique.

C) TRAITEMENT ET EVOLUTION.

- Traitement pendant les 28 jours d'hospitalisation :
  - Antibiotiques.
    sulfamides 30 cg/Kg pendant 9 jours (du 3 au 9 janvier et du 18 au 21 janvier).
    Terramycine 60 mg/Kg pendant 5 jours (du 11 au 16 janvier)
    Pénicilline 2 millions par jour pendant 10 jours du 16 au 26 janvier)
  - Transfusion de sang le 17-21-et 23 janvier, de plasma le 16 et 18 janvier.
  - Pyramidon pendant 24 heures le 10 janvier.
  - Vitamine B12 et acide folique
- Evolution vers l'aggravation progressive.
  - Au point de vue général : après une phase d'amélioration transitoire, rechute de la diarrhée (4 selles par jour), température entre 38° et 39° , aggravation de l'état général, et courbe pondérale en plateau.
  - Pas de muguet
  - Abcès dermiques.
  - Apparition d'un exanthème le 21 janvier, persistant jusqu'à la mort. Il est du même type que celui présenté par son frère (Obs. 5). généralisé, morbilliforme, légèrement saillant et desquamant.
  - Décès le 31 janvier 1953 à l'âge de 3 mois 1/2, au milieu de troubles cérébraux avec manifestations convulsives.

D) LA LYMPHOCYTOPENIE

- à l'entrée, la numération et formule sanguine était normale avec hémoglobine à 90 %, 8500 G.B. dont 3500 lymphocytes par mm3.

- Apparition d'une agranulocytose transitoire au IIe jour (le I4 janvier 1953). Le nourrisson avait reçu I0 jours auparavant de la sulfonamide pendant 6 jours, 4 jours auparavant du pyramidon pendant 24 heures, et était sous Terramycine depuis 48h. Dans le sang le taux des globules blancs oscille entre 3000 et 5000 par mm3 avec granulopénie (entre 1000 et 1500 par mm3), lymphocytopénie (taux inférieur à 1000 par mm3) et monocytose compensatrice. Anémie avec hémoglobine à 50 %. Sur le myélogramme blocage transitoire de la maturation myéloïde avec série granuleuse fortement déviée à gauche et éosinophilie : en somme moëlle d'agranulocytose. La série rouge est normale, de même que la série lymphoïde. En même temps, cliniquement, hypertrophie modérée des ganglions axillaires et inguinaux et hépatomégalie légère.

- Ultérieurement dans le sang périphérique réapparition des granulocytes, éosinophilie et monocytose mais les lymphocytes resteront toujours à un taux inférieur à 1000 par mm3.

MYELOGRAMME (en pourcentage)

	16 janvier 1951		19 janvier 1951	
Cellules du tissu réticulé	19,5		30,4	
Erythroblastes				
Basophiles	2,8		0,4	
polychromatophiles	14,6	25,4	8	13,8
Oxyphiles	8		5,4	
Série Neutrophile				
Myéloblastes	1,4		1,4	
Promyélocutes	20		7,8	
Myélocytes immatures	18,6	72,4	I0	73,4
Myélocytes matures	10,2		I4	
Métamyélocytes	7,6		I7	
Polynucléaires	I2,6		23,2	
Série Eosinophile				
Myélocytes	4,4		2	
Métamyélocytes	5,6	16	6,2	14,8
Polynucléaires	6		6,6	
Basophiles	0,2		0,4	
Monocytes	3,4		0,2	
LYMPHOCYTES ou Cellules Lymphoïdes réticulaires	I0		II,2	

E) LES AUTRES EXAMENS

- Electrophorèse des protéines sanguines non pratiquée.
- Bactériologiques et immunologiques :
  Sérodiagnostics de Widal négatifs à plusieurs reprises
  Bardet Wassermann négatif dans le sang
  Groupe sanguin ORh +
- Urines RAS.

F) ANATOMIE PATHOLOGIQUE

1- Autopsie pratiquée le jour même du décès le 31-1-53.
n° 34/53 Dr. KNOTHR et N. SCHUMMELFEDER.

2- Etude macroscopique.

- Hyperplasie modérée des ganglions lymphatiques axillaires inguinaux, mésentériques et spléniques Atrophie importante du thymus.
- Pneumonie hypostatique du lobe inférieur droit
- Muqueuse intestinale congestive.
- Oedème cérébral et myocardique.
- Pas de muguet au niveau des voies respiratoires supérieures et de l'intestin.

3- Etude histologique.

a) Les organes lymphoïdes (ganglion, rate, paroi intestinale et thymus). Aspect identique à ceux de l'Observation n° 6. L'atrophie lymphoïde est encore plus nette.

b) Les autres organes

- Myélophtisie avec lignée rouge pauvre, myéloblastes et granulocytes rares. Par contre mégacaryocytes relativement nombreux. Le réticulum est normal. Pas de myélofibrose.
- Foie : même aspect que dans l'Obs. n° 6.
- Surrénales : cortero mince, pauvre en lipoïde
- Pas de mycose.

4- CONCLUSIONS

- Atrophie très intense du tissu lymphoïde (ganglion lymphatique, rate, paroi intestinale, thymus).
- Prolifération partielle et compensatrice du réticulum
- Myélophtisie
- Pas de mycose.

OBSERVATION N° 8 : R. TOBLER & H. COTTIER 1958 (cas 1)

Résumé : Nourrisson de 6 mois, frère de l'Observation n° 2, présentant un syndrome infectieux avec au premier plan un muguet rebelle remontant aux premiers jours de la vie. Les numérations et formules sanguines montrent une lymphocytopénie d'emblée intense et persistante. L'électrophorèse des protéines sanguines et l'immunoélectrophorèse révèlent une agammaglobulinémie avec absence des globulines béta 2 A et béta 2 M. Apparition d'un exanthème du siège et décès à l'âge de 7 mois. A l'examen histologique des viscères, aplasie du tissu lymphoïde des ganglions lymphatiques, de la rate, du pharynx, de l'intestin et du thymus, associée à une mycose pharyngée, pulmonaire et rénale.

F. ANDREAS n° 464/57 : nourrisson de sexe masculin né le 11 août 1956, hospitalisé le 8 février 1957 à l'âge de 6 mois, décédé le 10 mars 1957 à l'âge de 7 mois.

A) ANTECEDENTS.

- familiaux : Père et Mère sont cousins germains. Le Père a une cardiopathie congénitale.
  - 8e enfant d'une fratrie comprenant 5 garçons et 3 filles le 1er et le 7e enfant sont des garçons, le 3e et le 4e et le 6e sont des filles. TOus sont en bonne santé.
    Le 2e enfant (fille) est décédé à 3 mois d'une "affection analogue" à sa soeur Rosalie (Glanzmann).
    Le 5e enfant (fille) est la 2e observation : Rosalie.
  - Les recherches d'isoagglutinines et des gammaglobulines (méthode de Wiener d'inhibition du sérum antiglobuline électrophorèse sur papier et immuno-électrophorèse) pratiquées chez les autres membres vivants de la fratrie, les parents et trois des quatre grands parents, donnaient des résultats normaux.

- personnels : grossesse et accouchement normal - P.N. 4 kg.
  Ce nourrisson présente
  - un muguet opiniâtre apparu dès les premiers jours de la vie.
  - Une toux et un eczéma du siège, des membres inférieurs et du cou, notes dès le 1er mois toutes ces manifestations sont rebelles au traitement.
  - Des otites récidivantes traitées par Pénicilline et Streptomycine.

B) DESCRIPTION CLINIQUE DE LA MALADIE.

- l'hospitalisation est motivée par la persistance de la toux et du muguet.

- A l'entrée le 8 février 1957. Nourrisson de 6 mois.

S.G. : état général légèrement déficient avec hypotrophie pondérale modérée (6 kg,9). Température subfébrile.
S.F. : toux sèche, intense.
S.P. : muguet buccal et pharyngé.
en outre :
érythème du cou et des régions génitales
foie dépassant de 3cm, petits ganglions sous angulo-maxillaire, rate non palpable.
aux poumons : quelques rales secs.

C) TRAITEMENT ET EVOLUTION

- Traitement pendant les 32 jours d'hospitalisation
  - Antibiotiques limités du fait du muguet à la Pénicilline (800 000 unités par jour) et Streptomycine (0g,5 par jour).
  - Antimycosiques : mycostatine per os 750 000 unités par jour.
    Paraben 1g,20 par jour.
  - Gammaglobulines 6 cm^3 en 4 jours, à la phase terminale.

- Evolution : après une phase initiale d'amélioration du muguet et de l'état général pendant les 10 premiers jours, aggravation inexorable.
  - Au point de vue général : état général très atteint. Température de type septicémique.
  - Extension du muguet pharyngé et accentuation de la toux.
  - Apparition.
    - de taches rondes, légèrement surélevées, rouges, à contours polycycliques, localisés au siège.
    - d'oedèmes généralisés avec ascite
    - d'un syndrome méningé avec tension de la fontanelle.
  - Décès le 10 mars 1957 à l'âge de 7 mois

D) LA LYMPHOCYTOPENIE

N.F. pratiquées le	9 février	25 février	4 mars
G.R. (en millions/mm^3)	4,1	4	4,6
Hb %	80	75	80
G.B./mm^3	3800	4900	I7900
Neutrophiles %	8I	89	93
par mm^3	3I00	4400	I6600
Eosinophiles	1	2	
Monocytes	11	4	2
LYMPHOCYTES %	7	5	5
par mm^3	266	245	895

N.F. montre
- une lymphocytopénie absolue et relative, d'emblée nette et persistante.
- d'abord une leucopénie avec polynucléose relative, puis 6 jours avant la mort une leucocytose intense à polynucléaires.

- Myélogramme : non pratiqué.

E) LES AUTRES EXAMENS

- Les protéines sanguines
  Protéines totales 7g, 45 %
  Electrophorèse sur papier (le 3 mars 1957) en %

Alb. et alpha 1	63 %
Alpha 2	22 %
béta	15 %
gamma	0

  Test d'inhibition du sérum antiglobuline (Wiener) : le taux de gammaglobuline 1/128 du taux normal.
  Immunoélectrophorèse
    pas de trace de gammaglobulines
    absence de globulines béta 2A et béta 2M.

- Examens bactériologique et parasitologique
  . Culture du prélèvement buccal : streptocoque, levure et Candida
  . Candida apparaît dans les urines et les selles.
  . LCR : 4 éléments. Levures et Candida à la culture.
  . Liquide d'ascite : culture négative.

- Examen immunologique et hématologique
  . Groupe sanguin ORh + - Isoagglutinines dans le sang > 1/10 (témoin 1/1280).
  . Réaction cutanée à la tuberculine : négative.
  . Réactions de fixation du complément négatives pour les mycoses en particulier le Candida Albicans.

- En outre : vitesse de sédimentation peu élevée (5 %) malgré l'état septicémique.

F) ANATOMIE PATHOLOGIQUE

1) Autopsie n° 94/57

2) Etude macroscopique :

. Deux faits marquants
    membrane épaisse recouvrant la paroi post. du pharynx
    pleurésie fibrineuse et condensation du lobe sup. droit.

. Par ailleurs
  - ganglions lymphatiques rares et petits, rate un peu dure (8g), thymus (1g).
  - foie, cerveau, corps thyroïde d'apparence normale.
  - surrénale 6g.

3) Etude histologique

a/ Les organes lymphoïdes

- les ganglions lymphatiques
  - Absence de follicules lymphoïdes
  - A leur place s'étend un épais réseau de cellules réticulaires parfois en mitoses.
  - Trame conjonctive avec fibres serrées collagènes et précollagènes; capsule un peu épaissie.
  - Presque pas de lymphocytes. Absence de plasmocytes. assez nombreux mastzellen, quelques polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et macrophages.
  - Sinus lymphatiques mal délimités.

- la rate.
  - pas de séparation nette entre pulpe blanche et rouge
  - Absence de follicules lymphoïdes. Presque pas de lymphocytes aucun plasmocytes.
  - Cellules du réticulum nombreuses, en amas compact, pas d'hémosidérode.
  - Tissu conjonctif à maille précollagène et collagène; capsule et travées légèrement épaissis. Sinus veineuse élargis
  - Nombreux neutrophiles, quelques myélocytes, polynucléaires éosinophiles et mastzellen ; macrophages.

- La paroi postérieure du pharynx.
  - lymphocytes isolés, absence de plasmocytes.
  - Rares infiltrats de polynucléaires neutrophiles
  - Les filaments mycéliens envahissent la musculeuse.

- L'intestin (iléon)
  - disparition des plaques de Peyer et des follicules clos de l'iléon, remplacés par du tissu conjonctif.
  - Presque pas de lymphocytes, absence de plasmocytes.
  - Quelques polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, mastzellen et histiocytes.

- le thymus
  - zones médullaires et corticales mal séparées
  - lobules très petits, ne contenant que de rares thymocytes et constitués presque exclusivement de nombreuses cellules réticulaires, de fibrocytes et d'un réseau dense de fibres précollagènes et collagènes.
  - Absence de corpuscule de Hassal
  - Quelques mastzellen, rares neutrophiles et éosinophiles, nombreux macrophages.

b/ Les autres organes

- Moëlle osseuse un peu dépeuplée
  - diminution relative de la lignée blanche
  - Lignée rouge et mégacaryocytaire normales
  - Cellules réticulaires en nombre un peu augmenté.

-poumon : pneumonie lobulaire prédominant au lobe supérieur droit, avec exsudat fibrinoleucocytaire riche en myélocytes et en neutrophiles. Présence de filaments mycéliens.

- rein : présence d'une métastase mycosique entourée de neutrophiles et de myélocytes ; rares lymphocytes, absence de plasmocytes.

- foie : surcharge graisseuse périphérique.

- estomac : pas de mycose histologiquement décelable.

pancréas : hyperplasie en ilots des cellules de Langerhams

- surrénales : au niveau de la corticale, hyperplasie nodulaire diffuse avec contenu en lipoïdes des cellules diminué.

- Thyroïde : épithélium cubique ou aplati.
vésicules remplies de colloïde éosinophile

- Hypophyse : diminution des cellules éosinophiles 15 %
augmentation des cellules de transition 17 %.

4) EN CONCLUSION

- Aplasie totale du tissu lymphoïde des ganglions lymphatiques, de la rate, du pharynx, de l'iléon, du thymus, avec hyperplasie modérée du réticulum. Absence de plasmocytes.
- Mycose histologique du pharynx, du poumon, du rein.
- Pneumonie lobulaire avec bronchite chronique et pleurésie.
- Réactions inflammatoires minimes

OBSERVATION N° 9 R. TOBLER ET H. COTTIER 1958 (cas 3)

Résumé : Nourrisson de deux mois 1/2, frère de l'Observation n° 3 (A. WALTER) présentant depuis l'âge de 7 semaines une diarrhée rebelle et un muguet extensif. Les numérations et formules sanguines montrent une lymphocytopénie d'emblée nette et persistante. Poussées d'exanthème et décès à l'âge de trois mois 1/2. Les examens histologiques des viscères montrent une déficience en tissu lymphoïde de la rate et du thymus avec absence de plasmocytes, et un muguet s'étendant à toute la cavité buccale, au pharynx, au larynx et à l'oesophage.

A. SAMUEL (N° 327/53) est un nourrisson de sexe masculin né le 2 juin 1953, hospitalisé le 15 août 1953 à l'âge de deux mois 1/2, mort le 12 septembre 1953 à l'âge de trois mois 1/2.

A) ANTECEDENTS.

- familiaux
  - Parents en bonne santé
  - C'est le 7e enfant d'une fratrie de 8, comprenant 6 garçons et 2 filles.
    - les 2e et 4e enfants (garçons) ainsi que les premier et 8e enfants (filles) sont en bonne santé.
    - le 6e enfant (garçon) a présenté un eczéma à la Pénicilline.
    - le 3e enfant (RUDOLF Garçon) est mort à l'age de 4 mois de septicémie à staphylocoque avec hépatosplénomégalie. Abcès sous cutanés et survenue terminale d'un muguet et d'une aleucie hémorragique Le taux de lymphocytes sanguins était normal.
    - le 5e enfant (garçon) est le nourrisson de l'Observation n° 3 (Walter A.)
  - L'électrophorèse sur papier des protéines sanguines, l'immuno-électrophorèse, la réaction d'inhibition du sérum antiglobuline, le taux des isoagglutinines sanguines, pratiqués chez les deux parents et le 8e enfant donnent des résultats normaux.

- personnels :
  naissance normale (PN 3kg 350)
  Aucun incident jusqu'à l'âge de 7 semaines, où apparaissent une stomatite et une diarrhée.

B) DESCRIPTION CLINIQUE DE LA MALADIE.

- L'hospitalisation est motivée pour la persistance de la diarrhée et d'un muguet sévère.

- A l'entrée le 15 août 1953, nourrisson âgé de deux mois 1/2

  S.G. état "prétoxique" (3kg,400) avec déshydratation

  S.P. avant tout muguet recouvrant le pharynx et le cavum
  - Foie dépassant de deux travers de doigts, rate non palpable ganglions nuquaux et cervicaux gros comme des grains de riz.
  - Nodules infiltrés cutanés du menton et des cuisses
  - Aucun signe pulmonaire clinique

C) TRAITEMENT ET EVOLUTION

- Traitement pendant les 28 jours d'hospitalisation
  - Outre la réhydratation par voie IV
  - Les antibiotiques Pénicilline 200 000 unités par jour pendant 16 jours.

    Néomycine
  - Les antimycosiques : Paraben 0g,2 par jour pendant 12 jours
  - Transfusion de sang (100 cm^3 le 28 août).
    de plasma (80 cm^3 le 15 août - 160 cm^3 le 28 août).

- Evolution.

  Après une phase d'amélioration initiale de l'état général et du muguet, aggravation progressive et inexorable.

- Au point de vue général : apparition de la fièvre (le 5 septembre), courbe de poids descendante (3 kg 550 à l'âge de trois mois 1/2) et état général catastrophique.
- Au point de vue pharyngé : le muguet qui avait presque disparu, réapparait et s'étend progressivement pendant la dernière semaine de la vie.
- Complications infectieuses.
  - Ostéomyélite du fémur droit (20 août)
  - signes respiratoires avec stridor, voix rauque, toux coqueluchoïde et sur les films, plages de broncho-pneumonie disséminées.
  - bulles "herpetiformes" au niveau des paupières.
- Apparition d'un exanthème généralisé morbilliforme, la 2e semaine de l'hospitalisation, qui régresse en 3 jours puis réapparait les derniers jours.
- Décès le 12 septembre à l'âge de trois mois 1/2.

D) LA LYMPHOCYTOPENIE

N.F. pratiquée à trois reprises montre
- une lymphocytopénie relative et absolue, d'emblée nette et persistante.
- en outre leucopénie progressive et polynucléose relative; pas d'anémie.

NF. a la date du	17 août	1er sept.	11 sept.
Hémoglobine %	99	108	88
G.R. (millions/mm3)	4,6	5,6	4,4
G.B. /mm3	4400	4300	2100
Métamyélocytes %	1		1
Neutrophiles %	78	81,5	60
par mm3	3400	3500	1300
Eosinophiles %		2,5	
Monocytes %	13,5	11	18
LYMPHOCYTES %	7,5	4	21
par mm3	330	172	440

Myélogramme non pratiqué.

E) LES AUTRES EXAMENS.

- Electrophorèse des protéines sanguines, non pratiquée.
- Examens bactériologiques.

- Culture de l'enduit buccal : Staphylocoque doré pyogène, Streptocoque non hémolytique, levures et Candida.
- Culture de selles : E. Coli, Proteus, Enterocoque, Levures et Candida à plusieurs reprises
- Apparition de Candida dans les urines
- Pus de l'abcès : staphylocoque doré
- Culture du liquide des bulles "herpetiformes" : levures et Candida.

- Examens immunohématologiques
  Groupe sanguin A_1 Rh O + - pas d'isoagglutinines.
- Autres examens
  V.S. : 3 %
  Urines : traces d'Albumine. Culot RAS.

C) ANATOMIE PATHOLOGIQUE

1- Autopsie 319/53

2-Etude macroscopique

- Muguet important de la muqueuse buccale, du pharynx, du larynx et de l'oesophage.
- Petits ganglions lymphatiques, rate (8g), thymus (2g).
- Coeur et reins d'apparence normale.

3- Examens bactériologiques et parasitologiques post-mortem.

- Le sang cardiaque et rate : staphylocoque doré pyogène
- Poumons, bronches et oesophage : staphylocoque doré pyogène et Candida.
- Bulles cutanées : Candida et coques Gram +

4- Etude histologique

a/ Les organes lymphoïdes

- Ganglions lymphatiques non examinés
- Rate
  - follicules à peine dessinés et lymphocytes peu abondants
  - absence de plasmocytes.
  - augmentation en nombre des cellules réticulaires avec nombreuses cellules contenant de l'hémosidérine
  - infiltrats de neutrophiles
- Thymus thymocytes rares
  cellules réticulaires chargées de graisse
  Pas de corpuscule de Hassal

b/ Les autres organes

- Foie : surcharge graisseuse périphérique.
  hémosidérine dans les cellules de Kuppfer.
- Poumon : oedème et atelectasies en foyers.
- Surrénale : corticale et en particulier zone fasciculée épaisse, faible teneur en lipoïdes des cellules

- Thyroïde : vésicules petites, à épithelium cubique, remplies de colloïde dense.

5- EN CONCLUSION

- Déficience du tissu lymphoïde au niveau de la rate et du thymus.
- Augmentation en nombre des cellules du réticulum splénique.
- Absence de plasmocytes.
- Candidose de la muqueuse buccale, du pharynx, du larynx, de l'oesophage, dt de la peau.

OBSERVATION N° IO - W.N. HITZIG 1958 (cas 1)

Résumé : Nourrisson de quatre mois, présentant depuis l'âge de 10 semaines des épisodes de diarrhée rebelles, sans signes d'insuffisance pancréatique. Les numérations et formules sanguines révèlent une leucopénie persistante avec lymphocytopénie absolue, et les électrophorèses des protéines sanguines, une hypogammaglobulinémie intense. Amélioration de l'etat général et de l'hypogammaglobulinémie par l'injection parentérale de gammaglobuline. Survenue d'un syndrome hémolytique avec anurie à la suite de la 1ère injection d'un vaccin antidiphtérique antitétanique, antityphoïdique et anticoquelucheux, entraînant l'exitus au bout de 14 jours, à l'âge de 19 mois 1/2. L'examen histologique des viscères révèle une atrophie du tissu lymphoïde des ganglions lymphatiques, de la rate, de l'amygdale et de l'appendice et en outre une nécrose corticale rénale bilatérale avec nécrose myocardique.

S. PETER (Obse. 991/57) est un garçon né le 24 avril 1956 hospitalisé le 29 août 1956 à l'âge de quatre mois. Décédé le 11 décembre 1957 à l'âge de 19 mois 1/2.

A) ANTECEDENTS.

- familiaux : les deux Parents sont en bonne santé. La détermination des gammaglobulines (électrophorèse sur papier, méthode immunochimique, immunoélectrophorèse) et des isohémagglutinines chez le père, la mère et un des cousins maternels , donnent des résultats normaux. Fils unique.

- personnels : Grossesse et accouchement normaux. P.N. 4kg, 450
  - Hémiparésie spasmodique droite constatée dès la naissance
  - Aucun incident jusqu'à l'âge de 10 semaines où apparaissent des poussées de diarrhée fébriles et récidivantes.

B) DESCRIPTION CLINIQUE DE LA MALADIE.

1- Première hospitalisation du 29 Août 1956 (à l'âge de 4 mois) au 7 décembre 1956 (à 7 mois 1/2). Rinderklinik Zurich (Pr. FANCONI)

- Elle est motivée par une forte diarrhée datant de 15 jours, fébrile, rebelle aux soins diététiques associés à un traitement aux sulfonamides et à la Pénicilline.
- A l'entrée, nourrisson un peu hypotrophique présentant une diarrhée et une fièvre modérée.
- A l'examen : eczéma du visage
  - cyphoscoliose dorsolombaire
  - hémiparesie spasmodique droite avec à EEG atteinte étendue et profonde de l'hémisphère gauche et à l'encéphalographie gazeuse, dilatation modérée du ventricule latéral gauche surtout au niveau de sa corne antérieure.
- Evolution : guérison de la diarrhée par le traitement diététique mais plusieurs rechutes.

2- Deuxième hospitalisation du 8 janvier 1957 (8 mois 1/2) au 11 décembre 1957 (19 mois 1/2)

- Elle fut motivée par un bilan neurologique.
- A l'entrée : nourrisson hypotrophique (6 kg, 900). Au bout de quelques jours survenue d'épisodes de diarrhée presque incessants.
- Traitement pendant les 11 mois d'hospitalisation :
  - Antibiotiques : dont du chloramphénicol le 19 avril
  - transfusions de sang et de plasma à plusieurs reprises en mars et avril 1957.
  - injections de gammaglobulines humaines du fait d'une hypogammaglobulinémie sévère : 18 cm^3 environ en trois mois (mars 1957 à mai 1957).
  - Prednisone à la phase terminale (le 29 novembre) du fait de la survenue d'un syndrome hémolytique.
- Evolution
  - au point de vue général : épisodes de diarrhée récidivantes retentissant sur la courbe de poids, réagissant mal au traitement, habituel mais par contre partiellement influencé par les injections de gammaglobulines.
  - Survenue de plusieurs incidents :
    - le 19 avril 1957 à la suite de l'administration de chloramphénicol, survenue d'une anémie avec granulopénie, purpura et thrombocytopénie, le tout régressant à la cessation du traitement.
    - l'injection du vaccin antipoliomyélitique (13 février 1957) déclenche une poussée diarrhéique avec hyperthermie et convulsions.

- Syndrome hémolytique aigu apparu 3 jours après la 1ère injection de vaccin mixte (T.A.B.D.T.coq) et évoluant vers l'anurie avec urémie et exitus, 14 jours après l'injection : le 11 décembre 1957 à l'âge de 19 mois 1/2.

C) LA LYMPHOCYTOPENIE

16 N.F. furent pratiquées. Cf. tableau. Elles montraient :

- une lymphocytopénie relative et le plus souvent absolue (mais très variable, les taux extrêmes allant de 78 à 3485 par mm^3, dans la moitié des examens, reste cependant inférieure à 1000 par mm^3).
- une leucopénie modérée en général inférieure à 5 000 par mm^3, avec cependant une leucocytose à 20 000 par mm^3 à la phase terminale.
- par ailleurs chiffre des G.R., normal au début, mais survenue de deux crises hémolytiques après chloramphénicol et vaccin TABDT.

Myélogramme

- pratiqué à deux reprises le 11 mars et le 23 avril
- montre une pauvreté en cellules lymphoïdes (respectivement 5,2 % et 4,6 %) et en plasmocytes (0,4 % et 0 %). Les mégacaryocytes sont normaux. La moëlle est myélocytaire, de type infectieux.

	11 mars 1957	23 avril 1957
PLASMOCYTES	0,4	
ERYTHROBLATES	5	15,4
MYELOBLASTES	1,6	
MYELOCYTES	38,4	29,4
METAMYELOCYTES	19	6,4
NEUTROPHILES	27,2	30
EOSINOPHILES	2	2,6
BASOPHILES	0	0,2
MONOCYTES	6,6	8,4
CELLULES LYMPHOIDES	5,2	4,6
MEGACARYOCYTES	Normaux	Normaux

D) LES AUTRES EXAMENS

- Les protéines sanguines
  - Les protéines totales sont dans les limites de la normale 4g,5 à 6g,5 %
  - L'électrophorèse sur papier montre un taux de gaminaglobuline à 2,2 %.
  - Par la méthode immunochimique (OUDIN) le taux de gammaglobuline sériques avant tout traitement (9 mars 1957) est de 60 mg %.

	1956		1957													
	30/8	27/11	9/1	8/3	23/3	I6/4	22/4	25/4	27/4	3/5	24/6	II/9	I3/4	29/II	7/I2	I0/I2
HEMOGLOBINE %	9I	95	88	84	I25	85	50	77	77	74	8I	92	I00	29	42	45
G.R. (millions)	3,6	4,87	4,64	5,48	7,07	5,93	3,6	3,55	4,15	3,49	3,8	5,07	4,94	2,I6	2,25	2,65
RETICULOCYTES ‰		5		0		I	3	I6	3I	54	3	2	5	82	240	58
LEUCOCYTES	6400	3I00	4000	2500	I2500	4800	3600	I950	4900	6300	3750	5200	5050	I7000	I6I00	20000
MYELOCYTES ET META-MYELOCYTES %				4			2		4					2	I	I
NEUTROPHILES %	72,5	56,5	55	45	78	6I	76	76,5	65	74	47	48	6I	72,5	95	96
EOSINOPHILES %	0	0	0,5	0	0	0,5	0	2	0	0	3	0,5	1,5	0,5	0	0
BASOPHILES %	0	0	I	0	0	0	0	0	0,5	3	0	0,5	0,5	0	0	0
MONOCYTES %	3	I8	I2	I4	6	I3	I3	I7,5	28,5	II	I5	6	5,5	4,5	0,5	0,5
LYMPHOCYTES %	24,5	24,5	30,5	36	I6	25	II	4	4	7	35	42,5	3I,5	20,5	3,5	2,5
par mm^3	I568	770	I220	900	2000	I200	396	78	I96	34I	I3I3	22I0	I59I	3489	564	500
PLASMOCYTES %	0	I	I	I	0	0	0	0	0	I	0	2,5	0	0	0	0
PLAQUETTES par mm^3		N	N	nbx	N	N	I0800	67500	I4000	[illegible]	nbx	[illegible]	N	N	N	↘

N = normal
nbx = nombreux
↘ = diminués

Numérations et formules sanguines

. à l'immunoélectrophorèse, diminution très importante des gamma-globulines et absence complète des globulines béta 2A et béta 2M.

- Examen immunohématologique
Groupe sanguin A_1Rh + - Absence d'isoagglutinines anti B

- Examens bactériologiques
selles : coprocultures négatives à plusieurs reprises (une seule fois, on isole 1 colibacille pathogène).

- En outre . Test à la trypsine normal dans les selles et ferments en concentration normal dans le liquide duodenal

. La V.S. malgré l'infection sévère varie de 1 à 3 par heure.

E) ANATOMO-PATHOLOGIE

1- Autopsie 2038/57. Pathologisch anatomischen Institut der Universitat Zurich (Pr. Uehlinger).

2- Etude macroscopique

Ganglions nulle part retrouvés
thymus 0g,7 (normal 20g,1)
rate 25g (normal 31g,4)
cerveau: atrophie cérébrocerebelleuse croisée; nécrose hémorragique de la muqueuse colique, de la pulpe splenique, du myocarde et hémorragies de la peau, du tissu sous cutané et de la plèvre viscérale.
bronchopneumonie hémorragique.

3- Etude histologique

a/ Les organes lymphoïdes

. La rate
- les follicules lymphoïdes sont occupés soit par de grandes cellules réticulaires soit par une nécrose centrale
- lymphocytes rares avec nombreux noyaux picnotiques; plasmocytes absents.
- hémosidérose des cellules réticulaires.

. Le thymus
Les lobes sont presque exclusivement composés de cellules réticulaires rares lymphocytes, absence de plasmocytes.

. Base de la langue et amygdales
tissu lymphoïde très réduit avec rares lymphocytes.

. Appendice
Mince bordure de lymphocytes. Absence de plasmocytes présence de cellules réticulées phagocytaires et quelques neutrophiles.

b/ Les autres organes

. Moëlle osseuse (fémur)
- moëlle riche

- Répartition et maturation normale des lignées érythroïdaétiques et leucopoietiques, mégacaryocytes abondants.

- Foie surcharge graisseuse périphérique et hémosidérose des cellules de Kuppfer.
- Rein : nécrose corticale sous capsulaire avec thrombose hyaline des capillaires glomerulaires, des artères corticales et nécrose tubulaire.
- Coeur : nécrose sous épicardique avec thrombose hyaline des artérioles.
- Surrénale : hyperplasie de la zone glomérulée et dégénérescence cystoïde de la zone fasciculée.

4- EN CONCLUSION

- Déficience importante du tissu lymphoïde de la rate, de l'appendice, de l'amygdale et du thymus.
- Très rares plasmocytes.
- Accroissement des cellules réticulaires au niveau des follicules spleniques et de l'appendice
- Nécrose corticale rénale bilatérale et nécrose myocardique avec microthromboangiopathie.

OBSERVATION N°II - W.H. HITZIG 1958 (cas 2)

Résumé : Nourrisson de 7 mois, présentant depuis l'âge de 6 mois un muguet extensif et une diarrhée rebelle. Les numérations et formules sanguines montrent une lymphocytopénie modérée et intermittente, et l'étude des protéines sanguines : une hypogammaglobulinémie majeure (25 mg % par la méthode immunochimique). Apparition d'un exanthème morbilliforme et décès à l'âge de 8 mois1/2 lors d'un syndrome bronchopulmonaire. Les examens histologiques des viscères révèlent une atrophie généralisée du tissu lymphoïde des ganglions lymphatiques, de la rate du thymus, de l'appendice et une forte diminution des plasmocytes. Nette diminution des globulines béta 2M chez la soeur du malade, absence complète chez sa mère.

B. PETER; Obs. 3IOI/57 est un nourrisson de sexe masculin né le 16 mars 1957, hospitalisé le 28 octobre 1957 à l'âge de 7 mois 1/2, décédé le 3 décembre 1957 à l'âge de 8 mois 1/2

A) ANTECEDENTS.

- familiaux
  Père en bonne santé
  Mère présente un eczéma nummulaire

une soeur de 19 ans qui a eu de l'eczéma.
L'électrophorèse sur papier, le dosage immunochimique des gamma-globulines sériques, la recherche des isohémagglutinines, donnent des résultats normaux chez les deux parents et la soeur. Par contre, l'immunoélectrophorèse normale chez le père, révèle une nette diminution des globulines béta 2M chez la soeur et leur absence complète chez la mère.

- Personnels
  Grossesse et accouchement normaux (PN 3 kg,210)
  Nourri au sein pendant 8 semaines.
  eczéma persistant apparu à l'âge de 10 semaines
  Poids de naissance doublé à 6 mois.

B) DESCRIPTION CLINIQUE

- l'hospitalisation est motivée par la survenue depuis l'âge de 6 mois d'un muguet opiniâtre et de troubles dyspeptiques avec chute de poids.

- A l'entrée Kinderklinik Zurich (Pr. G. FANCONI) nourrisson âgé de 7 mois 1/2.

  S.G. : hypotrophie staturopondérale (5 kg,880 64cm,5
  Etat général médiocre, température 37°5.
  Retard psychomoteur (ne s'asseoit pas)

  S.F. : vomissements et diarrhée.

  S.P. : Muguet buccal s'étendant jusqu'à la luette
  Eczéma des cuisses, des régions axillaires et génitales
  Reste de l'examen normal : foie et rate non palpables, minuscules ganglions sous angulo maxillaires gros comme des lentilles, examen neurologique, cardiaque et pulmonaire négatifs.

C) TRAITEMENT ET EVOLUTION.

- Traitement pendant les 36 jours d'hospitalisation
  • Antibiotiques : successivement Elcosine, achromycine, chloromycétine.
  • Antifongiques (SIOSTERAN - Paraben - Mycostatine)
  • Gammaglobulines à partir du 12 novembre (20 cm^3 en tout)
  • Hydrocortisone (1er décembre) 100 mg IV à la phase terminale.

- Evolution avec aggravation inexorable.

  • Au point de vue général :
  1 - poussées de fièvre irrégulière et inexpliquée, non influencée par les antibiotiques.

  2 - Diarrhée rebelle et intense, obligeant à la réhydratation par voie IV, accompagnée à la phase terminale de vomissements sanglants.

  3- Courbe pondérale décroissante.

. Au point de vue pharyngé : persistance du muguet malgré les soins locaux et les antifongiques.

. En outre
- persistance de l'eczéma jusqu'à la mort.
- pneumopathie avec sur les films, accentuation de la trame bronchique et opacités irrégulières bilatérales.
- exanthème apparu le 23 novembre 10 jours après la 1ère injection de gammaglobulines, évoluant en deux poussées et persistant jusqu'à la mort.

. Décès le 3 décembre 1957 à l'âge de 8 mois 1/2 dans un tableau bronchopulmonaire avec apnée obligeant à la trachéotomie.

D) LA LYMPHOCYTOPENIE

N.F. pratiquées à 8 reprises (cf. tableau)
- lymphocytopénie modérée et variable
- en outre chiffre normal de GR
  taux de leucocytes normal ou un peu élevé avec neutrophilie relative.
  éosinophilie à 7,5 % à un examen
  plasmocytes le plus souvent absents.
- myélogramme post mortem.

E) AUTRES EXAMENS

- Les protéines sanguines
  Protéines totales 4,7g à 5,7g %
  Détermination des gammaglobulines
  électrophorèse sur papier 4,7 %
  methode immunochimique 25 mg % (normal pour l'âge 500 à 600mg%).
  l'immunoélectrophorèse
  traces de gammaglobulines
  absence complète des globulines béta 2A et béta 2M.

- Examens bactériologiques et parasitologiques
  hémoculture négative
  prélèvement buccal : flore mixte où prédomine le Candida Albicans.
  Levures bourgeonnantes retrouvées presque constamment dans les selles.

- Examens immunohématologiques
  . Groupe sanguin Orh + (Cc De) absence d'isoagglutinines anti A et anti B.
  . Coombs direct négatif -Wassermann et cardiolipine négatifs.

- Autres examens
  . VS peu élevée (1-8-15 à l'heure) atteint 9 après plusieurs jours de fièvre.
  . Urines, ionogramme sanguin, LCR normaux.

1957	29 oct.	2 nov.	7 nov.	18 nov.	22 nov.	25 nov.	28 nov.	3 dec
HEMOGLOBINE %	75	63	77	8I	94	8I	90	54
G.R.(millions)	5,79	4,55	4,72	5,30			6,2I	
RETICULOCYTES	9	2	I5	6			2	I
ERYTHROBLASTES							0,5	
THROMBOCYTES	normal	normal		normal	normal	diminué	normal	normal
LEUCOCYTES par mm^3	11200	4650	I2800	8800	8400	I0350	I0850	I3800
MYELOCYTES %	0	0	0	0	0	0	I	0
METAMYELOCYTES %	0,5	3		I		I	2	
NEUTROPHILES %	56	58	44	46	72	74	73	55
EOSINOPHILES %	4	0	0	0	3,5	5	7,5	0
BASOPHILES %	1,5	0	0	0,5	0	0	0	0
MONOCYTES %	7	I3	I	I4	I5,5	8	5,5	I
LYMPHOCYTES %	3I	26	55	37	8,5	II	II	44
par mm^3	3470	I209	6490	2960	7I4	II39	II94	6072
PLASMOCYTES %	0	0	0	1,5	0,5	I	0	0

Numérations et formules sanguines

F) ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

1 - Autopsie : 1994/57 Pathologisch anatomischen Institut (Pr. E. UEHLINGER) der Universitat Zurich.

2 - Etude macroscopique.

- Stomatite, oesophagite, et laryngotrachéobronchite ulcérofibrineuse.
- Rate 15g (normal 16g) - Thymus 0g,4 (normal 9g,2)
  Petits ganglions paraaortiques gros comme des lentilles, isolés.
  On ne retrouve pas d'autres ganglions à l'autopsie.

3 - Etude histologique.

a/ Les organes lymphoïdes

- ganglions lymphatiques aortiques
  - structure d'ensemble conservée. Capsule épaisse
  - Diminution extrême des lymphocytes avec absence de centres de réaction, rares plasmocytes.
  - Prédominance des cellules réticulaires en nombre augmenté.

- Rate
  - Nécrose des follicules lymphoïdes qui sont petits et ne possèdent qu'une mince bordure de lymphocytes.
  - Plasmocytes isolés
  - Erythrophagocytose et mottes d'hémosidérine dans les cellules endotheliales des sinus.

- Thymus
  - Disparition presque complète desthymocytes
  - Presque exclusivement cellules réticulaires
  - Absence de corpuscules de Hassal
  - Très nombreux mastzellen.

- Appendice :
  - Réticulum abondant et prédominant avec amas nodulaires de cellules réticulaires et fibres en épais réseau.
  - Quelques lymphocytes et plasmocytes isolés

b/ Les autres organes :

- Moëlle osseuse
  - Réduction de la série rouge
  - Pas d'éléments de la série blanche.
  - Mégacaryocytes en nombre normaux.
  - Nombreuses cellules réticulaires.

- Poumon bronchiolite purulente
  plages de bronchopneumonie avec alvéolite oedémateuse à histiocytes.
  nombreux mastzellen. Rares leucocytes.

- Foie plages de nécrose lobulaire
  cellules de Kuppfer nombreuses contenant de l'hémosidérine et desérythrocytes.
  pas d'érythropoiése.

- Pancréas : pancréatite subaigue interstitielle
tissu glandulaire exocrine et endocrine intact; infiltrats denses d'histocytes, de polynucléaires, rares plasmocytes.

4 - CONCLUSION

- Atrophie généralisée du tissu lymphoïde des ganglions lymphatiques, de la rate, du thymus et de l'appendice, avec à ce niveau prolifération "a vacuo" des cellules réticulaires.
- Moëlle hypoplasique.
- Dans les infiltrations inflammatoires : prédominance de cellules rondes monocytoïdes et de mastzellen; polynucléaires et plasmocytes sont par contre rares.

OBSERVATION N° I2 (A.U. RAMON-GUERRA 1958).

Résumé : Nourrisson âgé de 4 mois, né de parents consanguins, présentant depuis la naissance un muguet rebelle et extensif avec moniliase cutanée, laryngée, urinaire, et une "bécégite" grave. La numération et formule sanguine montre une lymphocytopénie. Un frère présente une hypogammaglobulinémie sans manifestation clinique.

Nourrisson de sexe masculin né le 13 février 1953, hospitalisé le 17 juin 1953 à l'âge de quatre mois, décédé le 27 juillet 1953 à l'âge de 5 mois 1/2.

A) ANTECEDENTS.

- familiaux : Parents cousins germains. La mère a eu une rubéole au 3e mois de sa grossesse ; l'électrophorèse des protéines sanguines donne des résultats normaux. Père en bonne santé.

C'est le premier enfant d'une fratrie comprenant 3 garçons et une fille.

- Le deuxième enfant (garçon) né en novembre 1954 présentait depuis l'âge de 20 jours un muguet buccal rebelle et extensif, et à l'âge de 1 mois une dermatite de type Leiner. Décès à 3 mois dans un tableau de bronchopneumonie avec anémie de type érythroblastémique et splénomégalie (syndrome de VON JACKSH).
- 3e enfant (fille) née en mars 1955 est décédée à l'âge de 5 mois d'une pneumopathie avec à l'autopsie pneumonie interstitielle et absence de plasmocytes. Pas de Candidose.

. 4e enfant (garçon) né en juillet 1956.
Seul enfant vivant, en bonne santé. Une électrophorèse systématique des protéines sanguines à l'âge de 3 mois 1/2 montre une hypogammaglobulinémie modérée (4,39 %).

- Personnels : Naissance normale, à terme P.N. 2kg 980
  . Nourri au sein jusqu'à 4 mois puis lait de vache.
  . B.C.G. à la naissance : 3 cm sur le pectoral gauche (méthode de ROSENTHAL-ETCHEVERRY).
  . Dès la naissance survenue de nombreux indicents :
  - muguet apparu dès les premiers jours, rebelle.
  - à l'âge de deux mois 1/2 dermatose eczémateuse et desquamative, interprétée comme une moniliase cutanée.
  - bécégite à 2 mois 1/2 avec fièvre prolongée et gros ganglion axillaire droit fistulisé.

B) DESCRIPTION CLINIQUE

- l'hospitalisation est motivée par la bécégite grave, le muguet rebelle et la survenue d'une pneumopathie fébrile

- A l'entrée le 17 juin 1953 nourrisson de 4 mois.

S.G. état général atteint avec hypotrophie (5kgs).
et hyperthermie.

S.F. toux et dyspnée; pas de troubles digestifs.

S.P. Muguet de toute la cavité buccale
- bécégite avec plaie atone au niveau du siège de la vaccination et adénite axillaire droite suppurée.
- dermatose eczématiforme périnéale et sacrée, desquamative sur le reste du corps.
- Syndrome respiratoire avec dyspnée, tirage, dysphonie, rhinite purulente et râles bronchiques. Sur les films radiologiques, opacité du médiastin supérieur.

C) TRAITEMENT ET EVOLUTION

- Traitement pendant les 40 jours d'hospitalisation.
  . Antibiotiques comprenant Penicilline, Streptomycine, auréomycine et isoniazide (60 mg/jour).
  . Antifongiques locaux
  . Plasma en perfusion : 400 cm^3 en totalité.

- Evolution vers l'aggravation progressive
  . Au point de vue général : hyperthermie avec difficultés alimentaires.
  . Au point de vue pharynx : le muguet s'étend jusqu'au larynx.
  . Décès le 27-7-53 à 5 mois 1/2 dans un tableau de pneumopathie avec sur les films radiologiques : condensation du lobe supérieur droit et adénopathie paratrachéale droite.

D) LA LYMPHOCYTOPENIE

La numération formule signalée montre 5 % de lymphocytes et 84 % de neutrophiles.
Myélogramme non pratiqué.

E) AUTRES EXAMENS

- Electrophorèse des protéines sanguines : non pratiquée
- Examens bactériologiques et parasitologiques
  - Pus du ganglion axillaire droit : bacilles acidoresistants.
  - Siège du B.C.G. : nombreuses mycobactéries acidoresistantes.
  - Moniliase en quantité très importante à l'examen direct des urines, des selles, des lésions cutanées.
    Les cultures du muguet et des urines isolent du Candida Albicans, du Candida Tropicalis et du cryptococcus néoformans.
- Examens immunologiques
  - PARCHE-VOLMER : négatif à 48h et 72h.
  - MANTOUX négatif à 1/100 (IDR à la tuberculine).
  - WASSERMANN négatif dans le sang.

F) ANATOMIE PATHOLOGIQUE : Autopsie non pratiquée.

Dans la même publication, A.U. RAMON-GUERRA et collaborateurs rapportent le cas d'un nourrisson de 7 mois 1/2 mort à 9 mois 1/2 dans un tableau de bronchopneumopathie, et qui présentait une bronchite traînante et un muguet extensif. L'electrophorèse sur papier montrait l'absence de gammaglobulines. Une des soeurs du malade avait présenté une bécégite grave, un muguet extensif et était décédée à l'âge de 6 mois 1/2 lors d'une pneumopathie. L'absence de renseignements concernant la formule sanguine et l'histologie du système lymphatique ne nous permet pas d'inclure cette observation dans notre étude.

Très récemment BARANDUN et coll. apportent deux nouveaux cas chez 2 soeurs que nous n'incluèrons pas dans cette étude car, malheureusement, nous ne possédons pas suffisamment de documents à leur sujet. Nous nous bornerons à les rappeler ici.

S.L.... fille, née le 3 février 1954, décédée le 6 mai 1954.

Suspicion de forme familiale du syndrome de manque d'anticorps congénital avec lymphopénie expressive ; "lymphopénie familiale".

1 - ANTECEDENTS

- familiaux : soeur du cas suivant.
  Mère en bonne santé
  un frère du père mort à 9 mois de méningite purulente.
  Un autre frère du Père a de fréquentes infections bactériennes (otites, bronchites).
  Electrophorèse et isoagglutinines normales chez les Parents.

- Personnels : grossesse et accouchement normaux (P.N. 3,800 kg)

2 - Début de la maladie au 2e mois par une dermatose papulo-pustuleuse

3 - Hospitalisation le 20 avril 1954 pour abcès axillaire. Nourrisson présentant un retard pondéral, pas de fièvre mais toux et dyspnée muguet buccal, gros ganglions axillaires et inguinaux avec exulcérations et zones purulentes, abcès de la fesse gauche. Foie et rate sont hypertrophiés.
Pas d'examen sérologique ni immunologique.
Examen bactériologique du prélèvement de gorge et de peau : staphylocoque doré pathogène. Candida - saprophytes.

Examen de sang : lymphocytopénie nette.

4 - Evolution Sous pénicilline + Streptomycine + percortène + sang, amélioration transitoire de l'état général et de l'état local. Plus tard, vomissements sévères et diarrhée. Apparition de fièvre et d'un exanthème vraisemblablement septique puis d'une pneumonie.

Décès le 5 mai 1954 à l'âge de 3 mois.
Pas d'autopsie.

S.L...., fille née le 3 nov. 1957, décédée le 9 mars 1958.

Soeur du cas précédent. Forme familiale du syndrome de manque d'anticorps congénital agammaglobulinémique avec lymphopénie ("lymphopénie familiale").

1- ANTECEDENTS personnels. Grossesse et accouchement normaux.

2- Début de la maladie comme chez la soeur à 5 semaines par une éruption cutanée papulopustuleuse ; un peu plus tard généralisation des efflorescences et survenue d'un muguet buccal.

3- Hospitalisée le 12 décembre 1957. On constate : un muguet étendu de la cavité buccale avec exulcérations.
Une pyodermite sévère atteignant cuisses, tronc, siège.
Un gonflement des ganglions lymphatiques régionaux.
Le foie est hypertrophié, la rate non palpable.
Il existe de la diarrhée.

Examens

Protéines
Immunochimie (Oudin) 25 mg % de gammaglobulines
immunoélectrophorèse : courbe des globulines très discrète, et dédoublée ; absence de $\beta_2 A$ et $\beta_2 M$.
V.S. en période d'infection 20/35.
Absence d'isoagglutinines (groupe O).
Examens bactériologiques
Prélèvement de gorge : Staphylocoque doré.
" pustule : " "
Entérocoque.
Sang : lymphocytopénie extrême.

4- EVOLUTION

Amélioration transitoire puis apparition successive de : phlegmon de la mastoïde gauche avec température à 40° (le 20 janvier) persistante malgré pénicilline. Streptomycine - sang.
Méningisme et opisthotonos (le 7 février)
Phlegmon de la jambe droite (le I2 février).
Abcès du siège (le 25 février).

Décès à 4 mois de pneumonie.

5- Autopsie : Diminution extrême du tissu lymphatique.
Absence de plasmocytes.

ETUDE CLINIQUE

L'ETIOLOGIE.

Trois points sont à souligner :

- Le début très précoce de l'affection ;
- le caractère familial éventuel;
- L'absence de cause déterminante précise.

I) L'AGE :

L'affection survient chez de très jeunes nourrissons.

- IO Malades étaient âgés de moins de 6 mois au moment de l'hospitalisation. Les deux autres avaient respectivement 7 mois 1/2 (obs.11) et 2 ans 4 mois (obs.5).
- La date de survenue des premiers symptômes est plus difficile à préciser du fait de leur caractère souvent banal à cet âge (épisodes dyspeptiques, muguet, pyodermites...) mais il existe en règle générale un intervalle libre pendant les deux ou trois premiers mois au cours desquels le nourrisson est apparemment en bonne santé.

II) LE SEXE :

Garçons et filles peuvent être atteints : 9 fois il s'agissait d'un garçon, 3 fois d'une fille.

III) LE CARACTERE FAMILIAL est probable

a/ Les 12 cas rapportés appartiennent à 9 familles différentes : les deux cas de W. KOSENOW et N. SCHUMMELFEDER (obs. 6 et 7) étaient frères ; les deux cas de R. TOBLER et H. COTTIER (obs. 8 et 9) étaient frères des deux cas respectifs de E. GLANZMANN et P. RINIKER (obs. 2 et 3).

b/ Dans deux cas les parents étaient consanguins (obs. 2 et 8, obs. 12).

c/ Les autres membres de la fratrie : si certains étaient apparemment en bonne santé, il faut insister sur l'importance de la mortalité dans certaines de ces familles.

2 enfants sur 5 dans les cas de W. KOSENOW et N. SCHUMMELFEDER.
3 enfants sur 8 dans les cas de R. TOBLER & H. COTTIER.
3 enfants sur 5 dans le cas de M. JEUNE et coll.
3 enfants sur 4 dans le cas de A.U. RAMON-GUERRA et coll.

La cause du décès évoquait cliniquement la lymphocytophtisie dans certains cas (une soeur des cas 2 et 8 était morte à 3 mois "d'une affection probablement analogue" : E. GLANZMANN ; un frère du cas 1 était mort à 3 mois d'une angine ulcéronécrotique avec exanthème morbilliforme et lymphopénie sanguine ;"bronchopneumonie avec muguet important" chez une soeur du cas 1 décédée à 3 mois 1/2), ou relevait d'une autre étiologie (agranulocytose isolée apparemment primitive chez le frère des cas 3 et 9, mort à 4 mois; dans la fratrie du cas 12, une soeur morte à 5 mois d'une pneumonie interstitielle avec absence de plasmocyte et un frère mort à 3 mois d'un syndrome de Von Jacksh avec bronchopneumonie et muguet extensif, seul un garçon de 3 mois 1/2 était en bonne santé mais avec un taux de gammaglobulines de 295 mgr % à l'électrophorèse).

d/ Les bilans hématologiques, biologiques et immunologiques étaient cependant normaux chez les parents et les autres membres vivants de la fratrie.

Numération et formule sanguine (obs. 1, 6, 7)) :

Dosage des gammaglobulines (obs. 1, 2, 3, 8, 9, IO).

Recherche des isoagglutinines (obs. 2, 3, 8, 9, 11).

Seul le cas 11 et HITZIG fait exception : si le taux des isoagglutinines et des gammaglobulines (électrophorèse sur papier et méthode immunochimique) était normal chez les parents et la soeur du malade, à l'immunoélectrophorèse par contre les globulines $\beta_2 M$ étaient absentes chez la Mère et les globulines $\beta 2$ fortement diminuées chez la soeur, sans autre manifestation clinique qu'un eczéma.

IV) L'ABSENCE DE CAUSES EXTRINSEQUES FORMELLES :

L'analyse des circonstances étiologiques ayant présidé à l'éclosion de chacun de ces cas ne permet pas d'extraire une cause déterminante précise, aucun facteur commun d'ordre toxique, médicamenteux ou infectieux ne pouvant être valablement incriminé ; en particulier, le rôle de la candidose, que nous discuterons plus loin peut être formellement éliminé.

Ainsi, de ces circonstances étiologiques, se détachent : l'absence de cause apparente, la survenue dans les premiers mois de la vie et le caractère familial parfois constaté. Si aucun de ces caractères n'est une preuve formelle de la nature constitutionnelle ou congénitale de l'affection , une telle hypothèse reste la plus probable. Quant à sa nature héréditaire, on ne peut actuellement l'affirmer. De toutes façons puisque les deux sexes sont atteints, le type d'hérédité serait différent de celui de l'aggmmaglobulinémie type Bruton : (hérédité récessive simple non liée au sexe ?).

LES SIGNES CLINIQUES

DEBUT progressif.

Les symptomes de début sont relativement banaux mais attirent l'attention par leur caractère traînant ou récidivant.

Deux manifestations sont fréquentes :

- Un muguet buccal discret mais opiniâtre (R. TOBLER et H. COTTIER) : 6 fois ouvre la scène (obs. 2, 3, 8, 9, 11, 12), parfois très précoce (obs. 8, 12), constaté dès les premiers jours de la vie.

- Des épisodes diarrhéiques
  représentaient dans 6 cas le 1er symptôme (obs. 4, 6, 7, 9, 10, 11) dont, deux fois, associés au muguet (obs. 2, 11).
  Volontiers traînants ou récidivants et fébriles, survenant même chez des nourrissons au sein (obs. 4, 6),
  ils peuvent rester pendant longtemps le seul symptôme (4 mois et demi dans l'obs. 10).

On observe rarement d'autres symptômes de début :
Amygdalite (obs. 1, 5) et stomatite (obs. 5) "bronchites" traînantes (obs. 1, 2, 3, 8).
Abcès sous-cutanés
Episodes fébriles isolés.

En tout cas, l'état général reste assez bon, tout au moins au début, en dehors d'une hypotrophie avec déficit pondéral, net et constant.

LE TABLEAU CLINIQUE est caractérisé par :
- un syndrome infectieux où dominent les manifestations buccopharyngées, volontiers à Candida Albicans et extensives.
- des troubles dyspeptiques avec diarrhée rebelle.
- L'apparition d'un exanthème morbilliforme à l'acmé de l'affection.
- L'evolution rapidement mortelle malgré la thérapeutique.

1) Le syndrôme infectieux

- La fièvre est pratiquement constante à un moment ou l'autre de l'évolution. L'observation 4 fait seule exception. Parfois isolée, sans cause notable (obs. 10, 11), elle accompagne en règle les localisations infectieuses. Son type est variable : simples poussées fébriles au début, elle devient ensuite permanente, irrégulière, parfois d'allure septicémique.

• Les localisations infectieuses

- sont avant tout rhinopharyngées :
  - Rhinopharyngite
  - angine ulcéronécrotique (obs. 1) ou stomatite pseudoaphteuse (obs. 5) évoquant les lésions observées dans l'agranulocytose.
  - Beaucoup plus fréquemment "muguet" buccal.

- Bronchopulmonaires :

Fréquentes (obs. 1, 2, 3, 8, 9, 11, 12), elles sont révélées précocement par une toux banale mais persistante sans autre signe clinique ni radiologique notable. Ultérieurement, outre la persistance de la toux qui devient coqueluchoïde et parfois rauque (obs. 2, 3, 5, 9), apparaissent des signes d'insuffisance respiratoire avec dyspnée, parfois tirage et râles bronchiques à l'auscultation ulmonaire. Les signes radiologiques sont relativement discrets : accentuation de la trame ou opacités bilatérales, prédominantes aux bases (obs. 1, 2, 3, 9 , 11). Dans l'obs. 12 cependant existait une opacité du lobe supérieur droit avec adénopathie paratrachéale droite. Les diagnostics le plus souvent portés sont ceux de bronchite, bronchopneumonie ou "pneumopathie".

- Auriculaires avec otites (obs. 1, 2, 4, 8). volontiers récidivantes.
- cutanées à type de pyodermite ou d'abcès sous-cutanés (obs. 3, 4, 6, 7, 9), plus rarement impétigo (obs. 2) ou dacryocystite (obs.3).
- Toutes ces localisation infectieuses ont en commun leur caractère traînant ou récidivant malgré la thérapeutique.

Les recherches bactériologiques sont souvent decevantes ; les prélevements de bouche peuvent montrer la présence, outre de Candida Albicans, de germes variés : Staphylocoque, pyocyanique (obs. 5) Streptocoque viridans, entérocoque hémolytique, Escherichia Freundi (obs. 1) colibacilles, spirochètes et bacilles fusiformes (obs.2) . La recherche du bacille de Loeffler, quand elle a été pratiquée, était négative (obs. 1). On a pu isoler du staphylocoque doré dans les abcès sous cutanés (obs.9) ou le pus de l'otite (obs.4)

Les hémocultures (obs. 1, 5, 11) et médullocultures (obs. 5) sont toujours restées stériles.

2) La candidose

Est fréquente, précoce et extensive.

a/ Le muguet.

Parfois très précoce, il est constaté en cours d'évolution dans 7 cas (obs. 2, 3, 4, 8, 9, 11, 12). S'il peut être transitoire (obs.6) et, somme toute, assez banal à cet âge, il présente en règle un caractère opiniâtre et extensif. Assez localisé au début et pouvant passagèrement s'améliorer sous l'effet de la thérapeutique, il constitue rapidement une épaisse membrane blanchâtre et adhérente recouvrant toute la cavité buccale, s'étendant au pharynx, et parfois même au larynx. Cette extension laryngée est responsable en partie du caractère rauque de la voix et de la toux (obs. 2, 9).

L'alimentation devient difficile avec dysphagie et vomissements obligeant souvent aux gavages.

b/ La candidose disséminée.

Outre la localisation buccale, la candidose peut s'étendre à d'autres niveaux à tel point qu'on a pu parler dans certaines observations de "septicémies à candida" :

Obs. 8 - Outre le muguet, on retrouvait le Candida au niveau des manifestations cutanées, dans les selles, les urines et le liquide céphalo-rachidien.

Obs. 9 - Le Candida était isolé du prélèvement buccal, des selles et des urines.

Obs. 12 - On trouvait le Candida en très grande abondance dans les urines, les lésions cutanées, les selles et le prélèvement anal.

Obs. 11 - Il était isolé dans le prélèvement buccal et, presque constamment, dans les selles.

Obs. 4 - On le retrouvait au niveau des manifestations cutanées et dans le pus de l'otite, conjointement à du staphylocoque doré.

Nous verrons qu'à la vérification anatomique, l'extension du Candida était encore plus importante.

c/ Les examens parasitologiques.
(Examen direct : obs. 2, 4, 9, 11, 12 ou culture : obs. 2, 4, 8, 9, 11, 12) identifiaient le champignon comme un Candida Albicans, associé dans le cas 12 au Candida tropicalis et au cryptococcus neoformans.

3) La diarrhée et les troubles dyspeptiques.

- La diarrhée : c'est une manifestation très fréquente puisqu'elle a été observée dans 8 cas (obs. 1, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11), soit très précoce, soit survenant en cours de maladie. Elle évolue par poussées fébriles, peu influencées par la thérapeutique usuelle et les rechutes sont fréquentes à la reprise de l'alimentation.

Les examens ne permettent pas toujours d'incriminer une étiologie précise et valable :
les coprocultures montrant assez souvent du Candida Albicans (obs. 8, 9 et surtout 11 et 12 où il était présent en abondance et en permanence), parfois des colibacilles pathogènes (obs. 10) ou des germes variés : colibacille, entérocoque, protéus (obs. 1, 9).
Mais souvent, même répétées, les coprocultures étaient négatives.
Les épreuves pancréatiques étaient normales dans l'obs. 10 et le sérodiagnostic de Widal négatif à plusieurs reprises dans les obs. 6 et 7 .

- Les vomissements sont plus rares, souvent terminaux et sanglants

- Le retentissement sur l'état général est rapidement majeur, résultant à la fois des troubles dyspeptiques , de la mycose buccopharyngée extensive et des localisations infectieuses, d'autant plus que toutes ces manifestations ne réagissent pas ou mal au traitement. La courbe pondérale au cours de l'hospitalisation est étale ou même descendante et l'état devient suffisamment inquiétant et

catastrophique pour imposer dans plusieurs cas (obs. 1, 9, 11) une réhydratation par voie intra-veineuse.

4) L'Exanthème

Son apparition est fréquente (notée dans 8 cas : obs. 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 11) mais tardive "à l'acnée de l'affection" (R. TOBLER & H. COTTIER) précédant de 4 à 13 jours l'exitus.

Ses caractères sont univoques, fait noté par les auteurs qui ont pu en observer plusieurs cas. Il s'agit d'un exanthème morbilliforme, formé de plaques rougeâtres légèrement saillantes, par endroits confluentes, généralisé à tout le corps (sauf dans l'obs. 8 où il restait localisé au siège), pouvant desquamer en surface (obs. 7).

Une fois installé, il persiste jusqu'à la mort, mais son intensité est variable et peut subir des recrudescences.

En fait, aucun de ces symptômes n'est constant et, selon les cas, le tableau clinique peut revêtir deux types principaux :

- muguet opiniâtre et extensif (obs. 2, 3, 4, 8, 9, 11, 12) volontiers associé à des signes bronchopulmonaires et pouvant s'accompagner d'autres localisations de la candidose.
- diarrhée fébrile traînante et à rechutes, rebelle à la thérapeutique (obs. 6, 7, 10).

5) Les Organes hématopoïétiques.

On est surpris, en présence de ces manifestations infectieuses sévères, tant générales que locales, de ne trouver qu'une hypertrophie très modérée ou même absente des ganglions lymphatiques, de la rate et du foie.

- Les ganglions lymphatiques ne sont pas hypertrophiés ou à peine perceptibles, et ceci, même dans le territoire correspondant à l'angine ulcéro-nécrotique ou au muguet sévère.
- La rate n'est pas palpable.
- Le bord inférieur du foie n'est pas perceptible ou dépasse au maximum de 1 à 2 travers de doigt les fausses côtes (obs. 6, 8, 9, 12).

Deux correctifs sont cependant à apporter à ces notions :

- Dans l'obs. 5, il existait une hépatosplénomégalie notable et persistante : le foie atteignait l'ombilic et la rate dépassait les fausses côtes de 9 cm.
- Dans l'obs. 12, on notait une adénopathie axillaire droite suppurée, satellite d'une vaccination au B.C.G. intradermique.

L'EVOLUTION

Est en règle mortelle à brève échéance.

Parmi les 12 observations publiées jusqu'alors, on ne trouve aucune survie.

La mort survient dans un délai variable mais relativement court :

- de 1 à 3 mois 1/2 après les premiers symptômes (5 mois dans les observations 8 et 12).
- de 15 jours à 45 jours après l'entrée à l'hôpital.
- Cependant, dans le cas IO, l'évolution a été plus prolongée, s'étalant sur 17 mois.

A l'exception des malades des observations 5 et IO (morts respectivement à 19 et 28 mois), les npurrissons étaient âgés de 3 mois 1/2 à 8 mois 1/2 au moment du décès qui survint à l'occasion de manifestations bronchopulmonaires (obs. 1, 2, 3, 6, 11, 12) ou neurologiques avec coma et convulsions (obs. 5, 7).

Cette évolution fut mortelle malgré toutes les thérapeutiques entreprises qui ont comporté,outre les mesures diététiques,différents traitements qu'on peut grouper sous 4 rubriques.

1) Les Antibiotiques

Dirigés contre les manifestations infectieuses locales et générales comprenaient surtout pénicilline et streptomycine (les antibiotiques à large spectre étant évités dans les cas où coexistait une candidose. R. TOBLER) et, plus précisément : Sulfamides (obs. 2, 6, 7, 11), Pénicilline (Obs. 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12), Streptomy-

cine (obs. 1, 2, 5, 6, 8, 12) ; Chloramphénicol (obs. 5, 10, 11) ; Néomycine (obs. 9) ; Spiramycine et novobiocine (obs. 1) ; achromycine (obs. 11) auréomycine (obs. 4, 12) ; terramycine (obs. 7).

Dans les cas les plus favorables, leur action sur les manifestations infectieuses ne fut qu'incomplète et transitoire et la courbe thermique ne fut guère influencée.

2) Les antifongiques

Locaux et généraux furent souvent utilisés : nystatine (obs.8: 100mgr/kg/jour ; obs. 11 et 1) Paraben (obs. 8 : 200mgr/kg/jour ; obs.9: 60mgr/kg/jour ; obs. 11) Siosteran (obs. 11) isolément ou en association.

Là aussi, le résultat fut incomplet et le plus souvent nul sur le muguet buccal extensif.

3) La plasmathérapie et les transfusions sanguines.

(Plasma : obs. 6, 7, 9, 10, 12 ; sang : obs. 2, 5, 6, 7, 9, 10). Aucun résultat favorable ne fut observé, hormis une amélioration transitoire du muguet et de l'état général dans le cas 9 ; dans notre observation, l'enfant reçut par ailleurs deux transfusions de "purée de globules blancs" (160 cc en tout) du fait de l'existence d'une alymphocytose sanguine, sans amélioration du tableau clinique et sans apparition notable de lymphocytes dans le sang périphérique, ce qui était prévisible puisque l'on sait que les leucocytes transfusés ne demeurent pas dans la circulation (B. MAUPIN) et sont arrêtés dans les poumons (A.S. WEISBERGER).

4) Les gammaglobulines humaines

Furent utilisées à 4 reprises (obs. 1, 8, 10, 11) dont une fois (obs. 8) à la période terminale. Les doses utilisées varièrent de 3 cc/kg en deux mois (obs. 10) à 200 mgr/kg en 13 jours (obs.1) et 3cc/kg en 18 jours (obs. 11), sans résultats notables. Tout au plus, peut-on noter dans le cas 10, l'amélioration d'une diarrhée opiniâtre.

5) <u>En outre, furent utilisés</u> :

Le sérum antidiphtérique (obs. 1, 2), l'aspect des lésions buccopharyngées ayant fait craindre une diphtérie.

La corticothérapie Evitée le plus souvent du fait de la lymphocytopénie, les auteurs ne l'employèrent que la main forcée en face de situations gravissimes, ce qui ne permet pas de juger de son efficacité : obs. 10 : Prednisone pendant les 13 derniers jours de la vie, du fait d'un syndrome hémolytique. Obs. 11 : hydrocortisone I.V. 100 mgr pendant 3 jours avant la mort.

ETUDE BIOLOGIQUE

Elle comporte deux pôles d'intérêt :

- L'étude hématologique avec, au premier plan, la lymphocytopénie périphérique.
- L'étude des protéines sanguines qui révèle avant tout une agammaglobulinémie.

I - LES SIGNES HEMATOLOGIQUES

A. Le sang périphérique

1 - La série rouge. Elle est le plus souvent normale. Cependant, on peut observer une anémie, soit progressive (obs. 2, 5), soit transitoire (obs. 7, 10). A l'oppesé, E. GLANZMANN et P. RINIKER notent dans leurs deux cas (obs. 2, 3) une hyperchromie transitoire.

2 - La série blanche. Le chiffre leucocytaire est assez variable d'un cas à l'autre et en cours d'évolution (W.H. HITZIG et coll.) l'on peut aussi bien voir des leucopénies nettes (inférieures à 3000 G.B./mm^3) ou même majeures (800 à 1000 G.B./mm^3 dans l'obs. 5) que des leucocytoses atteignant 20 000. On sait d'ailleurs que,

chez le nourrisson, les variations du chiffre des leucocytes de part et d'autre de la normale, sont beaucoup plus amples que chez l'adulte et il faut être particulièrement prudent pour les interpréter. Cependant, il existe le plus souvent une leucopénie modérée, transitoire ou permanente.

Les Polynucléaires.

Leur chiffre est en général proportionnel à celui des leucocytes. Il existe habituellement une polynucléose relative (entre 60 et 90 %) qui peut refléter, soit un taux normal en valeur absolue (cas le plus fréquent), soit une polynucléose vraie, généralement observée en fin d'évolution (obs. 4, 8, 10), plus rarement, une neutropénie permanente (obs. 5), transitoire (obs. 7, 10) ou terminale (obs. 1, 9).

Les lymphocytes.

1) La lymphocytopénie est pratiquement constante si l'on tient compte de la lymphocytose physiologique à cet âge (taux normal : 50 % à 70 % de quatre mois à un an d'après POUCHER, MAGNUSSON, BETHELL, SUZUKI).

Le pourcentage des lymphocytes dans la formule sanguine est au dessous de 26 %, sauf dans les Obs. 7, 10, 11, où il se situe à la limite inférieure de la normale.

Mais du fait de l'association possible à une neutropénie élevant artificiellement le pourcentage relatif des lymphocytes, il est plus juste de considérer le chiffre absolu de lymphocytes (normalement 3 000 à 7 000 par mm^3 dans la première année selon les différents auteurs). Dans les observations, le chiffre maximum était 7 fois sur 10 inférieur à 1000 (obs. 1, 2, 3, 5, 6, 8, 9); une fois compris entre 1000 et 2000 (obs.4). Dans notre observation (obs.1), il existait même une véritable "alymphocytose".

2) Elle s'accentue lors de l'évolution

• Lors du premier examen, le chiffre des lymphocytes sanguins est : une fois nul (obs. 1).

6 fois inférieur à 1000/mm^3 (obs. 2, 3, 5, 6, 8, 9)
2 fois compris entre 1000 et 2 000/mm^3 (obs. 4, 10)
2 fois compris entre 3000 et 4 000/mm^3 (obs. 7, 11)
Donc 9 fois sur 11 au-dessous du taux minimum de 3000/mm^3 (G. MATHE & A. RAYNAL).

- L'évolution de la lymphocytopénie est progressive :
parfois régulièrement (obs. 2, 4, 5, 6)
habituellement irrégulièrement et l'on peut (obs. 1), après une absence totale de lymphocytes dans le sang périphérique vérifiée à plusieurs reprises, les voir réapparaître transitoirement, à de très faibles taux il est vrai (maximum 408/mm^3).

- A la phase terminale, les lymphocytes sanguins sont à un taux extrêmement bas (9 fois sur 10 inférieur à 1000/mm^3 dont 6 fois au-dessous de 500/mm^3). Seule exception : le cas 10 où on note un taux de 6000/mm^3.

Les Monocytes

Leur taux est le plus souvent normal, rarement augmenté (obs. 1, 3, 7), exceptionnellement diminué (obs. 4).

Les Eosinophiles

Leur taux reste normal sauf dans le cas de R. AMLIE (obs. 4) où, à deux reprises, il s'élève à 29 %.

Les Plasmocytes.

Ils ont été trouvés épisodiquement (obs. 3, 10, 11) et d'ailleurs dans ces cas à des taux normaux pour l'âge (1 à 2 %). Il n'est pas donné dans ces observations de précision sur le caractère cytologique de ces plasmocytes. Or l'on connaît la fréquence dans l'hémogramme du nourrisson, de lymphocytes dont le cytoplasme basophile évoque le plasmocyte sans qu'on puisse les considérer formellement comme tels.

LES Plaquettes

Leur taux, quand il a été mentionné, était normal (obs. 3, 5, 10, 11). La seule exception est l'observation de W.H. HITZIG et coll. (obs. 10) avec thrombocytopénie à 10 800/mm^3, transitoire, que cet auteur interprète comme conséquence d'un traitement au chloramphénicol.

B. Le Myélogramme.

Il est difficile d'en tirer des conclusions valables du fait du trop petit nombre de cas où il a été étudié (5 observations sur 12) et de l'interprétation toujours délicate des pourcentages respectifs des cellules médullaires. On peut retenir les notions suivantes :

- la moëlle peut être riche
- la lignée rouge est respectée.
- l'existence dans certains cas (obs. 5, 7, 10) d'une prédominance de la série granulocytaire neutrophile avec, transitoirement dans le cas 7, abondance de formes jeunes et déviation à gauche de la formule, que l'on peut interpréter soit comme un trouble de maturation (W. KOSENOW), soit comme une production accrue de granulocytes en réponse à l'infection et en rapport avec la déficience des autres processus de défense immunologiques.
- La pauvreté du contingent lymphocytaire (surtout notable si l'on tient compte de la lymphocytose medullaire habituelle du nourrisson) W.H. HITZIG et coll. insistent sur ce fait (obs. 10) ; W.L. DONOHUE parle d'un taux bas de lymphocytes d'abaissant encore ultérieurement" ; M. JEUNE et coll. (obs. 1) notent une diminution des vrais lymphocytes (0,8 %) s'opposant à une certaine prolifération du réticulum médullaire ; par contre W. KOSENOW et N. SCHUMMELFEDER (obs. 7) trouvent un taux subnormal (10, 11%) de cellules lymphoïdes médullaires, mais ils comprennent sous ce terme de petites cellules réticulaires lymphoïdes qu'il faut en fait distinguer des vrais lymphocytes.

Les plasmocytes médullaires étaient soit absents, soit nettement diminués (0,4 %) dans les deux cas (obs. 1, 10) où il est fait mention de leur recherche.

C. Les Examens immunohématologiques.

Ils étaient négatifs dans les cas où ils furent pratiqués : absence d'autoisoagglutinines (obs.5) absence d'autoanticorps lors d'un syndrome hémolytique terminal (obs. 10), absence de leucoagglutinines et de thromboagglutinines (obs. 1). Test de Coombs négatif (obs. 4, 10,11).

L'étude hématologique de ces observations permet donc d'insister sur deux points principaux :

- l'existence d'une lymphocytopénie périphérique nette, quasi constante, s'accentuant avec l'évolution et pouvant s'associer à une lymphocytopénie médullaire.
- L'absence des plasmocytes ou leur taux très bas dans la moëlle.

II - L'HYPOGAMMAGLOBULINEMIE ET LA PARESIE IMMUNITAIRE.

A. L'Hypogammaglobulinémie.

Le taux des gammaglobulines n'a été déterminé que dans quatre observations (1, 8, 10, 11).

- A l'électrophorèse sur papier, les gammaglobulines ne sont plus decelables avec certitude dans les cas 10 (2,2 %) et 11 (4,7 %). Dans les cas 1 et 8, elles sont totalement absentes.
- L'électrophorèse libre de Tizelius donne dans le cas 1, un taux de 5,5 % . Compte tenu de l'injection parentérale 48h. auparavant de 600 mgr de gammaglobulines et du taux bas des protides sanguins (40 - 42 g %) le "taux corrigé" des gammaglobulines sériques est voisin de 0.

Mais l'électrophorèse sur papier et même l'électrophorèse libre sont des méthodes imprécises pour le dosage quantitatif des gamma-

globulines, surtout pour des taux inférieurs à 200 mgr % (la déviation standard atteint respectivement 2,50 % et 0,7 % : HASSIG)

- Les méthodes immunochimiques, plus sensibles confirment et précisent cette hypogammaglobulinémie :
  - Dans le cas 8, les gammaglobulines dosées par la méthode d'inhibition de l'antiglobuline (A.S. WIENNER) sont à moins d' 1 % de la normale (c'est à dire inférieures à 9 mgr %).
  - Dans les cas 10, 11, les gammaglobulines dosées par la technique d'Oudin de diffusion sur agar, modifiée par JJ. SCHEIDEGGER, sont respectivement à 60 mgr % (obs. 10) et 25 mgr % (obs. 11) dans le sérum. Avec cette technique, les taux normaux oscillent entre 600 et 1200 mgr % (J.J. SCHEIDEGGER).
  - L'immunoélectrophorèse donne les résultats suivants :
    obs. 1 :"une ligne de précipitation de gammaglobulines, faible mais nette, alors que celle des β 2 globulines est à peine visible". Mais cet examen fut pratiqué 48 h. après l'injection parentérale de 600 mgr de gammaglobulines. OBs. 8 - absence complète de globulines γ, β 2A et β 2M.
    obs. 10 diminution très importante des gammaglobulines, absence complète des globulines β 2A et β 2M.
    obs. 11 minime quantité de gammaglobulines, absence complète de globulines β 2A et β 2M.

Ainsi, dans les 4 observations où l'étude complète des protéines sanguines a été pratiquée, on a pu mettre en évidence, sinon une agammaglobulinémie "stricto sensu", tout au moins une hypogammaglobulinémie majeure associée à une absence des globulines sériques β 2A et β 2M.

Dans les cas 10 et 11, les gammaglobulines furent dosées après injection parentérale de gammaglobulines humaines : on note une ascension de leur taux à 1000 mg % (obs. 10) et 320mg% (obs. 11), donc au-dessus du chiffre limite de 150 mgr % (GITLIN)

mais sans amélioration clinique concomittante. L'arrêt du traitement dans le cas 10 permit d'avaluer à 30 jours la demi-vie des gammaglobulines injectées, et de mettre en évidence une légère production endogène de gammaglobulines dont le taux se maintenait à 150 mgr %.

B."La parésie immunitaire"

L'existence chez ces nourrissons de manifestations infectieuses récidivantes, parfois d'une candidose extensive "septicémique" et d'une agammaglobulinémie, fait soupçonner une parésie immunitaire que les auteurs ont cherché à étayer par la recherche des anticorps "naturels" ou acquis et par des essais de stimulation antigénique. Mais l'état général sévère de ces nourrissons a restreint le champ des investigations.

- Les isoagglutinines contre les groupes sanguins hétérologues sont absentes ou à un taux très faible :
  - Obs. 8 (6 mois, groupe ORh +) : isoagglutinines + à 1/10 dans le sang et l'ascite (témoin + à 1/1280).
  - Obs. 9 (2 mois 1/2, groupe A_1 Rh +) : isoagglutinines absentes.
  - Obs 10 (groupe A_1Rh +) : 2 recherches, à 11 et 19 mois, donnent un taux d'isoagglutinines à 1/1.
  - Obs 11 (groupe ORh + CcDe - 7 mois) taux d'isoagglutinines anti A et anti B à 1/1 donc absence d'isoagglutinines mais qui ne permet pas de conclure avec certitude car, elles ne sont pas constantes chez le nourrisson normal, lors des premiers mois de la vie.
- Les Réactions de fixation du complément pour les mycoses étaient toutes négatives dans le cas 8 qui présentait un tableau de septicémie à Candida ; par contre l'agglutination du candida était + à 1/16 dans le cas 3 (témoin 1/4 - 1/8) où existait un muguet extensif.
- Un essai de stimulation antigénique ne fut tenté que dans deux cas :
  - Le nourrisson de l'obs. 10 reçut une injection de vaccin antipoliomyélitique puis, ultérieurement, une injection de vaccin contre

la diphtérie, le tétanos, la typhoïde et la coqueluche, suivie d'un syndrome hémolytique avec anurie mortelle.

Il n'est pas fait mention dans cette observation du taux des anticorps sanguins correspondants.

. Le nourrisson de l'obs. 12 avait été vacciné à la naissance par du B.C.G. en scarifications de 3 cm (méthode ROSENTHAL-ETCHEVERRY) qui provoqua ultérieurement une "bécégite" grave avec fistule atone au siège de la vaccination, adénopathie axillaire suppurée et aucune tendance à la guérison ; les prélèvements à ces deux niveaux révélaient la présence de bacilles acidorésistants.

En somme, si l'existence d'une "parésie immunitaire" est plausible et probable, on ne peut l'affirmer en l'absence d'un bilan immunologique complet dans ces observations.

Cependant, malgré l'agammaglobulinémie, certains malades sont susceptibles de présenter des manifestations allergiques :

Le nourrisson de l'obs. 10 présentait un eczéma du visage. Par ailleurs l'injection d'un vaccin TAEDT coq déclancha un syndrome hémolytique avec anurie et exitus ; l'autopsie révéla une nécrose rénale bilatérale. W.H. HITZIG et coll. rapprochent ce fait du phénomène de SANARELLI - SHWARTZMAN que l'on observe chez l'animal après réinjection de toxines bactériennes et dont l'appartenance au cadre classique de l'allergie est discutée.

Le nourrisson de l'observation 11 souffrait depuis l'âge de 10 semaines d'un eczéma généralisé et persistant, avec notion d'eczéma chez sa mère et sa soeur. Par ailleurs, il présenta à la suite d'injections de gammaglobubines humaines, un exanthème avec éosinophilie, subissant des poussées lors des réinjections et que W.H. HITZIG interprète comme un accident allergique.

III - LES AUTRES EXAMENS

N'apportent guère de données importantes :

- La vitesse de sédimentation est anormalement basse, même au cours des manifestations infectieuses sévères (obs. 4, 8, 9, 10, 11). Ce fait a d'ailleurs été noté à plusieurs reprises lors des agammaglobulinémies.
- La cutiréaction à la tuberculine était constamment négative (obs. 2, 5, 8, 12) fait d'autant plus remarquable dans l'obs. 12 qu'il s'agissait d'un nourrisson de quatre mois présentant une "bécegite" grave survenue après B.C.G. intradermique néonatal.
- La réaction de Bordet- Wassermann était négative (obs. 1, 5, 6, 7, 11, 12).

ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

L'Aplasie du tissu lymphoïde est au premier plan.

I - Les altérations du tissu lymphoïde

On retrouve ces lésions à tous les étages des organes lymphatiques (ganglions lymphatiques, rate, tractus digestif, amygdale, thymus).

A/ Les ganglions lymphatiques

- Etude macroscopique :

Malgré la fréquence des infections locales (rhinopharyngées, cutanées...) sévères et prolongées, les ganglions lymphatiques ne sont que modérément hypertrophiés, parfois rares, de petit volume, difficiles à trouver à l'autopsie (obs. 8, 9, 11) ou même absents (obs. 10).

- Etude histologique

. Le tissu lymphoïde a disparu et le ganglion lymphatique apparaît "lavé" (P. RINIKER), semblable à "une éponge" (W.L. PONOHUE), réduit à son stroma réticulaire, comme dans notre observation personnelle.

- follicules lymphoïdes, centres germinatifs et centres de réaction sont absents.
- Les lymphocytes sont rares, épars, "difficiles à trouver" (H. COTTIER) , et parfois même font défaut.

Ces modifications sont constantes, notées dans toutes les observations.

. Par ailleurs, on note

- l'absence de plasmocytes dans tous les cas où on les a spécialement recherchés (obs. 1, 3, 8) sauf dans l'obs. 11 où ils étaient rares.
- Un épaississement de la capsule (obs. 6, 7, 11).
- Des sinus lymphatiques nettement dessinés, dilatés et souvent vides (obs. 3 de P. RINIKER - obs. 6 et 7 de N. SCHUMMELFEDER, obs. 1 de M. JEUNE et coll.) ou au contraire mal limités et étroits (obs. 8 de H. COTTIER).
- Le réticulum est le seul élément constitutif des amas cellulaires. Il présente un degré discret ou modéré (obs. 1, 3, 5, 6, 7, 8, 11) d'hyperplasie relative, avec parfois présence de fibroblastes, de fibrocytes et de réseaux denses de fibres précollagènes et collagènes (obs. 8). Dans certaines observations, on note même l'existence de métoses (obs. 3, 8) mais d'un taux modéré, ou d'érythrophagocytose (obs. 5).

B/ La rate

- Etude macroscopique :

Elle est le plus souvent de volume normal ou légèrement diminué, exceptionnellement hypertrophiée (obs. 5).

- Etude histologique

. Les formations lymphoïdes ont presque entièrement disparu, ce qui confère à cet organe, une structure générale anormalement lâche. Les corpuscules de Malpighi periarteriolaires sont mal dessinés, réduits à leur squelette réticulaire et ne contiennent que de très rares lymphocytes épars ou même totalement absents. Ces modifications sont très nettes et constantes.

- Les plasmocytes ont été spécialement étudiés dans 7 cas : 6 fois ils étaient absents (obs. 1, 2, 3, 8, 9, 10), une fois, ils étaient rares (obs. 11).
- Le réticulum présente souvent un degré modéré d'hyperplasie avec prolifération des cellules réticulaires (obs. 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10), erythrophagocytose (obs. 11), hémosidérose (obs. 2 9, 10, 11), parfois formation de fibres collagènes et précollagènes (obs. 2, 8) et dans un seul cas (obs. 2) zones de dégénérescence lyaline. En outre dans l'observation 6, N. SCHUMMELFEDER note la présence dans la rate, comme dans les ganglions lymphatiques, à côté des cellules réticulaires, de grandes cellules, à protoplasme abondant basophile, à noyau riche en chromatine.

C/ Le tissu lymphoïde du tractus digestif.

Les prélèvements concernaient l'iléon et l'appendice (riches à l'état normal en tissu lymphoplasmocytaire) et aboutissaient aux constatations suivantes :

- les nodules lymphoïdes, et en particulier les plaques de Peyer, sont rares (obs. 1, 5, 6, 7, 8, 11), réduits à leur squelette réticulaire, ou même, absents par endroits, pouvant simuler des ulcérations de l'iléon (obs. 3).
- le tissu lymphoïde sous muqueuse a disparu.
- Les lymphocytes sont rares et disséminés.
- Les plasmocytes sont absents (obs. 1, 8, 10) ou rares (obs. 11).

D/ Le tissu amygdalien.

Prélevé dans les observations 1, 5, 8, 10, il montre l'absence de nodules lymphoïdes, et la rareté ou l'absence de plasmocytes.

E/ Le thymus.

Son poids est souvent faible (obs. 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11), compte tenu de l'âge : dans 4 observations il était inférieur à 2 g.
A l'examen histologique, si sa structure lobulaire reste encore visible, on ne retrouve plus d'amas de thymocytes : ces cellules

sont rares, éparses, ou même totalement absentes. Les corpuscules de Hassal font défaut (obs. 8, 9, 11).

II LA CANDIDOSE

Sur 11 vérifications anatomiques, elle est trouvée à 6 reprises (obs. 2, 3, 4, 5, 8, 9) dont une fois (obs. 5) alors qu'elle n'avait pas été soupçonnée du vivant du malade.

- un caractère nécrosant surtout net au niveau de la cavité buccale et de l'oesophage, avec nécrose de la muqueuse par places ou en totalité · Les filaments mycéliens envahissent la sous muqueuse et même la couche musculaire superficielle ; on les voit parfois (obs. 5) pénétrer dans la lumière des petites veines. L'absence de réaction inflammatoire locale est notée dans les obs. 3 et 5.
- Des localisations multiples et disséminées, avec prédilection pour le tractus digestif.
  - Tube digestif :
    - bouche et pharynx : obs. 2, 4, 8, 9.
    - oesophage (obs. 2, 3, 4, 5, 9) sous forme d'une épaisse membrane grisâtre recouvrant la majeure partie de la muqueuse, obstruant parfois le cardia (obs. 5).
    - estomac : obs. 2.
    - iléon : des filaments mycéliens et des conidies sont retrouvés sur les frottis de muqueuse (obs. 2, 3).
  - Arbre respiratoire :
    - larynx (obs. 2, 4, 9) avec même rétrécissement de l'orifice laryngé (obs. 2).
    - trachée (obs. 2).
    - les lésions pulmonaires sont moins évidentes
      les obs. 2 et 9 sont discutables
      les obs. 3 et 8 sont retenues avec réserve par leurs auteurs.
    - rein (obs. 8)
    - rate (obs. 4)
    - éléments cutanés herpétiformes (obs. 9).

III LES AUTRES LESIONS

A/ La Moëlle osseuse

Son étude histologique post mortem pratiquée dans 8 observations révèlent :

- 4 fois une panmyélophtisie (obs. 2, 3, 7, 11) avec atteinte de toutes les lignées sauf les mégacaryocytes
- 2 fois une hypoplasie modérée, prédominant sur la lignée blanche (obs. ?) ou plus particulièrement les lymphocytes (obs. 5).
- 2 fois une moëlle normale (obs. 6, 10).
- Le réticulum est normal ou légèrement hyperplasié (obs. 8, 11).

B/ Des lésions pulmonaires sont signalées dans 10 observations : bronchopneumonie (obs. 5, 10, 11), pneumonie lobulaire (obs. 2, 7, 8), alvéolite (obs. 1) ou foyers d'atelectasie (obs. 9).

C/ Les lésions hépatiques consistent en surcharge graisseuse fréquemment rencontrée (obs. 2, 3, 6, 7, 9, 10) avec parfois prolifération des cellules de Kuppfer (obs. 6, 11) et hémosidérose (obs.9,10).

D/ Les réactions inflammatoires sont anormalement discrètes (obs. 1, 3, 5, 11) tant au niveau des foyers pulmonaires, que des lésions de Candidose, avec rareté des lymphocytes et absence de plasmocytes.

E/ Deux cas particuliers

- L'examen histologique du lobe anterieur de l'hypophyse dans l'obs. 8 révélait une diminution des cellules acidophiles et un léger accroissement des cellules mucoïdes, associés à une hypertrophie nodulaire de la zone fasciculée du cortex surrénal.
- Dans l'observation 10, l'autopsie notait :
  - Une hémiatrophie cérébrocérébelleuse croisée (ce nourrisson présentait depuis la naissance une hémiparésie spasmodique droite).

. Une nécrose corticale rénale bilatérale associée à une nécrose de la région sous épicardique, de la muqueuse colique, et à des hémorragies cutanées, sous cutanées et pleurales : mais ce nourrisson avait présenté après un vaccin TAB un syndrome hémelytique avec anurie ; W. HITZIG rapproche ces lésions de celles du phénomène de . SANARELLI - SHWARTZMAN chez l'animal .

EN RESUME ; l'examen anatomique souligne les points suivants :

1) L'aplasie du tissu lymphoïde ou plus précisément lymphoplasmocytaire.
   - elle est constante, majeure, diffuse (rate, ganglions lymphatiques, tractus digestif, thymus) avec disparition des formations lymphoïdes, rareté des lymphocytes et absence des plasmocytes.
   - le réticulum est intact ou même actif avec un certain degré de prolifération réticulaire, hémosidérose et phagocytose, plus rarement des signes de dégénérescence fibreuse ou hyaline; En général, cette réaction réticulaire est interprétée comme une prolifération "a vacuo", de "déshabitation", du fait de l'absence du tissu lymphoïde (P. RINIKER - W. KOSENOW - W.H. HITZIG - M. JEUNE) sans qu'on puisse parler de réticulose. Pour H. COTTIER, l'hyperplasie réticulaire serait non seulement relative mais absolue.

2) D'autres lésions peuvent s'y associer
   - Candidose, très fréquente, volontiers nécrosante et disséminée.
   - Hypoplasie médullaire.
   - Atteinte pulmonaire à type de bronchopneumonie ou de pneumonie nodulaire.

———

RAPPEL SUR LA PHYSIOLOGIE DU LYMPHOCYTE

Avant d'envisager les données physiopathologiques et pathogéniques, nous rappellerons quelques notions concernant la physiologie du lymphocyte, en particulier son origine, son évolution et son rôle dans les processus immunitaires, à la lumière des travaux de J.M. YOFFEY, T.N. HARRIS, O.A. TROWELL et J.W. REBUCK.

I - LES LYMPHOCYTES DANS L'ORGANISME.

A/ L'Origine des lymphocytes.

Chez le foetus humain, la production des lymphocytes débute à partir du 3e mois (T. OTANI - J. BERNARD et M. BESSIS), donc plus tardivement que celle des globules rouges ou des cellules myeloïdes.

Elle est localisée au tissu lymphoïde qu représente 0,5 à 1 % du poids du corps et comprend outre les ganglions lymphatiques et la rate (corpuscules de MALPIGHI), les follicules lymphoïdes sous épithéliaux (amygdale, végétations adénoïdes, plaques de Peyer, appendice) ; l'appartenance de deux autres secteurs (thymus et moëlle osseuse) est plus controversée : on tend actuellement a considérer le thymus comme un organe lymphoïde, quant à la

moëlle osseuse, si les lymphocytes qu'elle contient sont pour certains auteurs (J.M. YOFFEY) d'origine extrinsèque et sanguine, on peut rencontrer sur le myélogramme du nourrisson des ilots lymphoïdes avec tous les stades intermédiaires entre lymphoblastes et lymphocytes. D'ailleurs chez certaines espèces animales (poissons, amphibiens, reptiles), tissu myéloïdes et lymphoïde sont réunis en "organes lymphomyéloïdes".

Sans entrer dans les détails des théories unicistes (FERRATA) ou pluralistes (UNDRITZ) sur l'origine du lymphocyte, nous nous bornerons à rappeler que le lymphocyte nait le plus souvent par division mitotique à partir du lymphoblaste . Cette lymphocytopoièse se localise essentiellement (J.M. YOFFEY) au niveau des centres germinatifs, "nodules de Flemming" où les mitoses sont nombreuses et la synthèse de l'acide désoxyribonucléique active (ANDREASEN & OTTESEN 1945 ; FICHTELIUS 1953 ; GYLLENSTEIN 1956)

La formation de lymphocytes peut se produire cependant en l'absence des centres germinatifs (tel est le cas de l'animal nouveau-né : GYLLENSTEIN 1950 ou de l'animal "germfree" : M. MIYAGAWA 1955) ou en dehors d'eux (J.M. YOFFEY), par le tissu lymphoïde diffus et en particulier les follicules massifs (K. MATSUI). Plus hypothétique et en tous cas très rare, serait la naissance du lymphocyte sur un mode amitotique à partir, soit de lymphocytes mûrs par un processus homoplastique (H. DOWNEY - KINDRED - O.A. TROWELL), soit de cellules réticulaires par un processus hétéroplastique (R.D. SUNDBERG 1955-1957 - PAPE & PIRINGER - KUCHINKA 1956 ; O.A. TROWELL 1957).

La production totale de lymphocytes est encore mal connue : E. ANDREASEN & OTTENSEN 1941 l'évaluent à 10 millions par heure.

B/ Les Lymphocytes sanguins

Leur taux chez l'homme varie au cours des quatre premières années :

- Pendant les premiers jours de la vie, il existe une leucocytose avec polynucléose prédominante, le taux de lymphocytes n'étant que de 20 à 25 %.
- A partir du 5e ou 10e jour de la vie (T. OTANI ; G. MATHE et A. RAYNAL) ou parfois plus tardivement (3e semaine) se produit une inversion de la formule leucocytaire avec lymphocytose prédominante qui pendant les 10 premiers mois reste en plateau autour de 3 000 éléments par mm^3 pour G. MATHE et A. RAYNAL. Les chiffres donnés par d'autres auteurs (SUZUKI 1937 - MAGNUSSON 1938, BETHELL 1943 - POUCHER 1943 - J. BERNARD 1952 - T. OTANI 1958) sont sensiblement plus élevés et pour les quatre premières

années oscillent entre 50 % et 70 % de lymphocytes avec un taux absolu de 4 000 à 7 000 éléments par mm^3 ; pour T. OTANI le maximum se situerait à l'âge de 6 mois. Cette lymphocytose physiologique ne serait que le reflet (T. OTANI) du developpement concomittant du tissu lymphoïde pendant les quatre premières années de la v ie.

- A partir de 4 ou 5 ans, la formule leucocytaire s'inverse à nouveau au profit des polynucléaires puis le taux de lymphocytes rejoint celui de l'adulte.

Mais les lymphocytes sanguins ne représentent qu'une faible part du capital lymphocytaire puisque selon OSGOOD (1954) il y aurait 3 g de lymphocytes dans le sang pour 100 g dans le tissu lymphoïde et 1300 g dans le reste de l'organisme.

C/ L'évolution du lymphocyte dans l'organisme.

- Les lymphocytes sont déversés constamment dans le sang par le système lymphatique (environ 8 millions par kilogramme et par heure chez l'homme, pour J.M. YOFFEY et F.C. COURTICE). Cet apport quotidien correspond à une à deux fois et demi, la masse des lymphocytes sanguins. C'est en proportion équivalent que les lymphocytes doivent quitter le sang, soit par stockage au niveau de certains organes, soit par "remise en circulation" mécanisme encore discuté, qui se produirait surtout au niveau du tissu lymphoïde intestinal : le drainage du canal thoracique chez l'animal (MANN et HIGGINS 1950) provoque en effet dès le 4e jour une chute importante du débit lymphocytaire sauf en cas de réinjection de la lymphe recueillie (J.L. GOWANS 1957).

- L'usage du Phosphore 32 radioactif ou de la thymidine marquée au tritium a permis de préciser certaines étapes de l'évolution des lymphocytes :

  - Le temps de maturation paraît court de l'ordre de quelques heures.
  - Le temps de séjour intravarculaire est bref (2 à 3 h.)
  - Il existe une "sequestration" des lymphocytes au niveau des poumons (A.S. WEISBERGER) puis du foie, de la rate (FICHTELIUS) et de la moëlle osseuse. Ces réserves extravasculaires sont considérables mais une fraction seulement peut se mobiliser rapidement.
  - La durée de vie totale des lymphocytes est assez mal connue, de l'ordre de plusieurs semaines (100 jours pour OTTENSEN).

Du fait des causes d'erreurs toujours possibles par réutilisation de l'isotope, ces données ne peuvent être considérées comme définitives.

- Chez l'homme les essais thérapeutiques de perfusions leucocytaires n'élèvent qu'avec beaucoup de difficulté le chiffre de globules blancs : les leucocytes transfusés disparaissent rapidement du sang (probablement par un mécanisme identique de séquestration) : A.S. WEISBERGER 1950 - D.C. VAN DYKE 1951 - L.P. WHITE - L. LISSAC. C'est à des conclusions analogues qu'aboutit J.W. HOLLINGWORTH 1956 chez l'animal par le procédé ingénieux de circulation croisée entre rat normal et rat irradié leucopénique.

D/ Le devenir du lymphocyte.

Il peut être multiple : outre la senescence et la mort (SCHREK) ou le phénomène d'"émiettement" cytoplasmique qui en fait n'a jamais pu être prouvé in vivo, trois processus sont à considérer :

- l'élimination par les voies respiratoires et le tube digestif : OHNO dénombre 4 000 lymphocytes par mm^3 dans le liquide d'une fistule iléale.

- transformation en d'autres cellules en particulier macrophages au niveau des foyers inflammatoires aigus, hypothèse déjà soulevée par METCHNIKOFF, reprise ultérieurement par DE BRUYN 1945 - J.W. REBUCK et J.H. CROWLEY 1955 - 1958, mais non confirmée par d'autres auteurs (O.A. TROWELL - J.M. YOFFEY - GOWANS).

- Pénétration dans d'autres cellules en particulier certaines cellules vivantes en division (HUMBLE), les cellules des glandes intestinales (O.A. TROWELL) et les cellules malignes.

II - FACTEURS AGISSANT SUR LE TISSU LYMPHOIDE ET LE LYMPHOCYTE.

a) Certaines substances chimiques peuvent être toxiques : tel est le cas de la moutarde à l'azote ou du chloraminophène, de la colchicine et surtout des radiations qui provoquent d'une façon particulièrement intense et précoce une atteinte du tissu lymphoïde (atrophie des nodules lymphoïdes) et des lymphocytes, à tel point qu'on a pu considérer la lymphocytopénie comme un test très sensible de l'irradiation chronique chez l'homme (CARTER et WOSHMAN 1953) et décrire des alterations cytologiques lymphocytaires chez les survivants de NAGASAKI (OUGTHERSON & WANER 1956).

b) La pyridoxine et l'acide folique stimulent la lymphocytopoïèse.

c) La stimulation antigénique a une action identique, comme nous le verrons à propos de l'animal "germfree".

d) Les influences hormonales sont intéressantes à considérer. L'administration d'ACTH, de cortisone ou de ses dérivés, provoque un arrêt de la lymphocytopoièse et surtout une destruction des lymphocytes avec lymphocytopénie et ceci tant chez l'animal (L.F. KUMAGAI et T.F. DOUGHERTY 1954 - C. GIROD 1957) que chez l'homme mais de façon plus inconstante et plus éphémère. (A. ASCHENASY 1952 - D.H. NELSON 1952). La Testostérone aurait une action analogue. Par contre, l'hormone thyroïdienne (A. ASCHENASY 1957) stimulerait la lymphocytopoièse, de même que les extraits thymiques de l'animal jeune (METCALF 1958 - T. OTANI), et le sérum de leucémie lymphoïde (TURNER - OLIVA & TRAMONTANA).

III - LA PLACE DU LYMPHOCYTE ET DU TISSU LYMPHOPLASMOCYTAIRE DANS LES PROCESSUS IMMUNITAIRES.

A/ Après stimulation antigénique, on observe une réaction du tissu lymphoïde dont la topographie dépend en partie des doses et de la voie d'introduction de l'antigène : localisation surtout splénique en cas d'injection intraveineuse ou à faible dose, surtout ganglionnaire et régionale en cas d'injection locale. C'est en particulier au niveau du ganglion lymphatique satellite, que l'on peut noter tant chez l'animal (HELLMAN et WHITE - M. BJORNEBOE et H. GORMSEN - W.E. EHRICH et T.N. HARRIS - T.N. HARRIS et S. HARRIS - N. RINGERTZ et C.A. ADAMSON), que chez l'homme (R.A. GOOD et S.J. ZAK - H. COTTIER), deux groupes de modifications, outre l'hypertrophie ganglionnaire :

- Une prolifération du tissu lymphoïde avec élargissement du cortex, apparition de nombreux centres germinatifs ou "centres de réaction" d'HELLMAN, actifs, riches en mitoses, en cellules réticulaires jeunes basophiles et en cellules voisines des lymphoblastes ; le nombre des lymphocytes s'accroit "in situ" et dans la lymphe efférente (W.E. EHRICH et T.N. HARRIS).

- Une prolifération des cellules réticulaires jeunes très basophiles : "cellules du réticulum stimulé" des auteurs italiens (GULLINO) avec apparition et prolifération d'éléments plasmocytoïdes immatures (les plasmocytes mûrs n'apparaissant que plus tardivement) et hyperactivité phagocytaire des cellules du sinus lymphatique.

Il existe ainsi une réaction conjointe du tissu lymphoïde et plasmocytaire. Parallèlement à ces modifications histologiques, la présence élective d'anticorps dans les ganglions lymphatiques ou la rate d'animaux immunisés a été démontrée à plusieurs reprises (P.D. MAC MASTER et S.S. HUDACK - W.E. EHRICH et T.N. HARRIS 1943 - T.F. DOUGHERTY et coll. 1944 - C. MAC NEIL 1948 -

T. MAKINODAN - A.B. STAVITSKY), de même que le rôle de la rate dans la production d'anticorps (L.D. JACOBSON et coll. - W.W.C. TOPLEY et coll.) ou plus généralement dans la défense contre les infections chez l'homme (D. PERLA et J. MARMORSTENS - H. KING et H.B. SHUMACKER - B.L. IVEMARK - R. HOEFNAGEL - C.SMITH et coll.). Par contre M. BJORNBOE, A. FAGRAEUS, G.J. THORBECKE et F.J. KEUNING, ne purent déceler d'anticorps dans les extraits thymiques.

B/ S'il est donc certain que le tissu lymphoïde réagit à la stimulation antigenique et aux agressions microbiennes, conjointement à la réaction plasmocytaire, il est par contre beaucoup plus difficile de préciser la part respective des deux éléments de ce "tissu lymphoplasmocytaire", dans les différents processus immunitaires.

- Le type cellulaire responsable de la production des globulines immunes est encore discuté. La théorie lymphocytaire (T.N. HARRIS) se fonde sur la richesse en anticorps, chez les animaux immunisés, de la lymphe efférente du ganglion lymphatique, ou de celle du canal thoracique (I. WESSLEN), toutes deux composées en majeure partie de lymphocytes, et sur la présence même d'anticorps dans les lymphocytes (T.N. HARRIS). L'agglutination des bactéries par les lymphocytes (S.P. HAYES et T.F. DOUGHERTY) en serait une preuve indirecte. En fait il paraît de plus en plus certain, que c'est la série plasmocytaire qui est spécialisée dans la formation d'anticorps. En effet, chez l'animal immunisé, il existe un parallèlisme étroit à la fois quantitatif et chronologique entre la richesse en plasmocytes de certains tissus (pulpe rouge splénique, tissu adipeux périrénal) et la production d'anticorps correspondants in vitro et in vivo (M. BJORNEBOE et coll. 1947 - A. FAGRAEUS 1948 - G.J. THORBECKE et F.J. KEUNING 1953 - M. HANAOKA 1951). C'est plus précisément le plasmocyte immature, "cellule transitionnelle" de A. FAGRAEUS qui semble intervenir. Plus récemment, deux ordres de travaux, histologiques et immunologiques confirment l'importance de la série plasmocytaire dans la formation d'anticorps. L'étude histologique au microscope électronique précise la structure de l'ergatoplasma du plasmocyte en décrivant l'existence d'un reticulum endoplasmique (PORTER) avec grains de PALADE, spécifique des cellules actives dans la synthèse protéique, ce que permettait déjà de soupçonner sa richesse en acide ribonucléique et la classique basophilie de son cytoplasme. Enfin la technique de A.H. COONS des anticorps fluorescents, celle de F. GAVOSTO des radioisotopes, ont permis de localiser les gammaglobulines et les anticorps au niveau des plasmocytes, où ils sont répartis "goutte à goutte" dans le cytoplasme et dans les corps de RUSSELL (L.G. ORTEGA et R.C. MELLORS) ; les anticorps seraient également présents bien qu'à un taux moindre, au niveau des lymphoblastes des centres germinatifs ganglionnaires (E.H. LENNUC, A.H. COONS et coll. L.G. ORTEGA et R.C. MELLORS), mais seraient absents des lymphocytes mûrs. Ainsi s'il est certain que c'est la série plasmocytaire qui est

spécialisée dans la formation d'anticorps, elle ne peut en revendiquer l'exclusivité et en particulier les cellules lymphoïdes immatures peuvent s'y associer. Le caractère parfois contradictoires des conclusions auxquelles aboutissent les différents auteurs, concernant le type cellulaire responsable de la formation d'anticorps, peut d'ailleurs facilement s'expliquer. En effet il est difficile de ranger certaines cellules basophiles immatures dans la série lymphoïde ou dans la série plasmocytaire, et les auteurs ont classé différemment des cellules probablement analogues telles la cellule transitionnelle de A. FAGRAEUS, le lymphogonie (S. AMANO), la cellule intrinsèque (L.G. ORTEGA et R.C. MELLORS) ou "l'acute splenic tumour cell" de A.R. RICH. D'ailleurs, "l'aspect plasmocytaire" n'est pas spécifique du plasmocyte et peut s'observer dans d'autres cellules témoignant d'une synthèse globulinique accrue. Enfin de nombreux auteurs ont soulevé le problème des relations entre série plasmocytaire et série lymphocytaire : pour certains, il existerait un précurseur commun : la cellule réticulée activée, "totipotente", pour d'autres et c'est en particulier l'opinion de MAXIMOW, DOWNEY, MICHELS le plasmocyte dériverait de la cellule lymphoïde immature ; les travaux récents de J.C. ROBERTS et coll. tendent à renforcer cette dernière hypothèse. D'autres types de réactions immunologiques dépendent plus étroitement du lymphocyte : tel est le cas de l'allergie de type tuberculinique ("delayed hypersensitivity"), et de l'immunité vis à vis de la greffe. Il est possible de transmettre la sensibilité cutanée à la tuberculine, au streptocoque hémolytique, à la toxine diphtérique, au Bacterium tularense, et ceci tant chez l'animal que chez l'homme, par injection intradermique de cellules (M.W. CHASE) et plus particulièrement de leucocytes vivants de sujets allergiques à ces substances (H.S. LAWRENCE). Les lymphocytes semblent jouer un rôle de premier plan car ce transfert peut s'effectuer à partir de cellules de la lymphe du canal thoracique (I. WESSLEN), ou de lymphocytes (H. BRAUNSTEINER et coll.). Ce mode de transmission peut aussi s'observer pour la sensibilité pollinique qui elle, est de type anaphylactique (M. WALZER& I. GLAZEN). Quant à l'immunité à la greffe, elle est transmissible par transfert de lymphocytes -P.B. MEDAWAR - WEAVER - ALGIRE) et les corticoïdes ou l'irradiation qui favorisent la greffe provoquent aussi une atteinte du tissu lymphoïde. L'animal immature qui possède un tissu lymphoïde mal developpé tolère les transplants hétérologues. Mais chez l'homme, R.L. VARCO, C. MARTIN ont réussi des homogreffes cutanées chez des sujets agammaglobulinémiques, qui eux présentent une aplasmocytose.

- Quant à l'intervention du lymphocyte dans d'autres mécanismes de défense, elle reste encore du domaine de l'hypothèse. Son rôle dans l'immunité des affections virales pourrait être important car à côté du processus humoral, d'autres processus interviennent du fait de la pénétration intracellulaire obligatoire du virus : les lymphocytes qui sont eux aussi capables de pénétrer dans certaines cellules pourraient y apporter le matériel nécessaire à

leur défense. Enfin classiquement le lymphocyte ne possède pas de pouvoir phagocytaire car il ne peut s'étaler. Cependant certains auteurs lui reconnaissent une faible activité phagocytaire (DOWNEY-HERTZOG - J.W. REBUCK et coll. 1951 - KOSZEWSKI 1955-1957), ou le pouvoir de se transformer en macrophage dans les tissus inflammatoires (J.W. REBUCK et J.H. CROWLEY).

Ainsi le tissu lymphoplasmocytaire qui réagit lors des aggressions microbiennes ou des stimulations antigéniques, semble jouer un rôle important dans lesmécanismes de défense immunitaire. Le partage exact des fonctions respectives dévolues avec deux éléments de ce système est encore mal précisé. Si pour la formation d'anticorps, il y a plus d'arguments en faveur d'une origine plasmocytaire que lymphocytaire, par contre le lymphocyte joue un rôle indiscutable dans l'allergie de type tuberculinique et l'immunité vis à vis du greffon. Il faut insister en outre sur la corrélation fonctionnelle entre lymphocyte et plasmocyte, peut être témoin d'une parenté histogénique.

C/ D'autres arguments confirment le rôle du tissu lymphoplasmocytaire dans les mécanismes de défense :

- Dans les cas où il existe une hypoplasie du tissu lymphoplasmocytaire , gardant un aspect histologique "foetal" (comme nous le verrons ultérieurement chez l'animal "germfree" et le nourrisson à la période néonatale), il s'y associe des troubles immunologiques avec hypogammaglobulinémie, déficience de la formation d'anticorps et parfois sensibilité aux infections.

- L'irradiation à hautes doses ou l'emploi de substances antimitotidiques, qui lèsent le tissu lymphoplasmocytaire (surtout son élément lymphoïde), entraînant des manifestations infectieuses avec hypogammaglobulinémie et inhibition de la formation d'anticorps. Mais dans ces cas d'autres processus de défense sont aussi atteints (aplasie médullaire, chute du taux de la properdine sérique...).

- Enfin "syndrome secondaire" qui s'observe dans certains cas, chez l'animal mais aussi chez l'homme (G. MATHE et coll.).irradié puis restauré par transfusion de cellules hématopoiétiques homologues, se manifeste sur le plan clinique par une tendance aux infections bactériennes et parasitaires, sur le plan hématologique par une lymphocytopénie et sur le plan histologique (C.C. CONGDONet coll. P.L.T. ILBERY et coll. ; G. MATHE et coll.) par une atrophie du tissu lymphoïde avec hyperplasie réticuloendotheliale et plasmocytaire et parfois nécroses fibrinoïdes. Ce "syndrome homologue" cesse lors de la disparition des cellules étrangères transfusées, de la régénération du tissu lymphoïde et de la réascension du taux de lymphocytes sanguins.

IV - CONCLUSION

Plusieurs faits sont à souligner :

a) L'existence chez le nourrisson d'un taux minimum de 3 000 lymphocytes sanguins par mm^3, tout au moins en dehors des épisodes infectieux.

b) Le faible pourcentage que représentent les lymphocytes sanguins par rapport au capital lymphocytaire de l'organisme.

c) Le caractère illusoire des transfusions leucocytaires qui ne parviennent pas à corriger une leucopénie, en partie du fait de la séquestration viscérale.

d) Le rôle de premier plan que joue le tissu lymphoplasmocytaire dans les mécanismes de défense de l'organisme, la part respective de ces deux éléments étant encore mal précisée, ainsi que leur parenté histogénique.

PHYSIOPATHOLOGIE

I - LES MANIFESTATIONS INFECTIEUSES ET LA DEFICIENCE IMMUNITAIRE

- Lors de l'Agammaglobulinémie type BRUTON, le déficit en gammaglobulines et en anticorps humoraux, paraît responsable des infections multiples et récidivantes. Les résultats le plus souvent favorables du traitement préventif à l'aide de gammaglobulines humaines, permettent de confirmer cette hypothèse. Par analogue, il semble logique d'attribuer à l'hypogammaglobulinémie extrême, les manifestations infectieuses de la lymphocytophtisie. L'étude des anticorps humoraux aurait permis de confirmer cette hypothèse. Malheureusement les investigations ont été incomplètes ou d'interprétation discutable : si l'on peut noter dans les observations, l'absence d'anticorps humoraux et en particulier d'isoagglutinines pour les groupes sanguins, cette constatation lors de la première année ne permet pas de trancher entre déficit vrai et simple retard à l'acquisition de la capacité immunitaire. Par ailleurs, la gravité de l'état général et l'évolution particulièrement rapide, ne permirent pas d'étudier chez ces nourrissons, la réponse immunitaire après stimulation antigénique. Néan-

moins tant les données cliniques (manifestations infectieuses récidivantes) que biologiques (hypogammaglobulinémie extrême) rendent très probable et quasi certaine, l'existence d'une déficience dans la formation d'anticorps humoraux au cours de la lymphocytophtisie.

- Bien plus, on peut se demander si à côté du manque d'anticorps humoraux, n'interviendrait pas la déficience d'autres processus immunitaires, susceptible d'expliquer la fréquence d'une Dandidose évolutive, l'échec du traitement substitutif aux Gammaglobulines (obs. 1, 10, 11) et l'évolution irrémédiablement fatale. Une granulocytopénie n'est notée que dans quelques observations, plus souvent transitoire et terminale que permanente (obs. 5). Bien au contraire à la phase terminale peut apparaître une polynucléose sanguine, que l'on peut rapprocher des leucocytoses intenses observées dans les Agammaglobulinémies (C.A. JANEWAY et D. GITLIN 1957) et qui témoigne peut être d'une hyperactivité compensatrice des systèmes de défense encore intacts. Il aurait été intéressant de doser le taux de properdine mais aucune observation n'en fait mention. On sait que lors des agammaglobulinémies congénitales, ce taux est le plus souvent normal ou à peine élevé en dehors des poussées infectieuses (L. PILLEMER ; C.A. JANEWAY et D. GITLIN 1957 - S. BARANDUN et H. ISLIKER ; K.W. BRUCKEL et coll. ; A. EYQUEM et J. TULLIS 1957). En égard au rôle probable quoiqu'encore mal précisé du tissu lymphoïde dans les processus de défense de l'organisme, il semblerait légitime de rendre responsable de cette déficience immunitaire majeure, l'aplasie du tissu lymphoïde. Alors dans la lymphocytophtisie coexisteraient (W.H. HITZIG ; S. BARANDUN) un trouble de l'immunité humorale analogue à celui de l'Agammaglobulinémie classique (absence de formation d'anticorps spécifiques) et un trouble de la défense cellulaire (aplasie du tissu lymphoïde). Pour S. BARANDUN et coll., lors de la lymphocytophtisie, les troubles dyspeptiques, le muguet extensif et les processus nécrotiques des muqueuses buccales et digestives (évo-

quant ceux observés lors de l'Agranulocytose), relèveraient de la déficience du tissu lymphoïde et parfois d'une panmyelophtisie, alors que le manque d'anticorps humoraux serait responsable des infections bactériennes.

- Reste le problème de la survenue de phénomènes allergiques lors de la lymphocytophtisie. Dans ces observations, il est parfois signalé l'existence d'eczéma (obs. 9, 10, 11), voire du phénomène bien particulier"d'allergie hémorragique" de SANARELLI SHWARTZMAN (obs. 10). Par contre dans l'obs. 12 de U. RAMON GUERRA et coll., après B.C.G. intradermique à la naissance, les réactions cutanées à la tuberculine restaient obstinément négatives, malgré l'apparition d'une "becegite" sévère. Or l'on connait le rôle important des lymphocytes dans le transfert de l'allergie de type tuberculinique ; est on en droit d'attribuer à la déficience lymphoïde, l'absence chez ce nourrisson, de manifestations cutanées allergiques à la tuberculine ? Rappelons à ce propos que dans l'Agammaglobulinémie type Bruton (où une hypoplasie lymphoïde est souvent constatée), les réactions tuberculiniques sont le plus souvent négatives tant chez l'enfant que chez l'adulte, très rarement positives (H.H. ZINNEMAN et HALL. , R.H. ELPHINSTONE et coll., G.H. GRANT et W.D. WALLACE) bien qu'elles puissent se positiver par transfert de leucocytes de sujets sensibles à la tuberculine (R.A. GOOD et S.J. ZAK, A. GIEDION) ou vaccination au B.C.G. (R.H. ELPHINSTONE et coll. ; N. KULNEFF, K.D. PEDERSEN et J. WALDENSTROM ; H.M. PORTER).

II - LE MUGUET

L'apparition d'un muguet extensif, parfois de type "septicémique", rebelle aux antifongiques, est assez inhabituelle, même chez le nourrisson, pour qu'on soupçonne l'intervention de facteurs favorisants trois d'entre eux semblent jouer un rôle important : la thérapeutique antibiotique ou à base d'hormone cortisosurréna-

liennes et l'existence d'une hémopathie maligne.

Le rôle des antibiotiques paraît bien établi tant par les données expérimentales que par les observations cliniques (R. DEBRE et col. 1955). Tous les antibiotiques peuvent être responsables mais avant tout, ceux à large spectre (auréomycine - terramycine - erythromycine) ou e: : ures prolongées (E. DROUHET). La Pénicilline ou la Streptomycine employées isolément ou en association l'une à l'autre sont rarement en cause (R. DEBRE 1957 ; E. DROUHET 1957). Le rôle des hormones corticosurrénaliennes est très probable. Expérimentalement, J. FRIEDMAN et col. 1952 obtiennent une blastomycose "fulminante" par l'action combinée de cortisone et d'irradiation ; G.H. SCHERR 1953, Z.T. MANKOWSKI et B.J. LITTLETON confirment l'action favorisante de la cortisone et de l'A.C.T.H. sur l'infection mycosique expérimentale. Cliniquement, les conclusions sont plus discutables du fait de l'association fréquente de la Corticothérapie à la thérapeutique antibiotique (E. DROUHET ; R. VANBREUSEGHEM). En fait s'il paraît démontré que l'administration d'antibiotiques et probablement celle des hormones corticosurrénaliennes, favorise la pullulation des levures sur les muqueuses digestives, le développement de "la maladie mycosique" semble nécessiter d'autres facteurs (en particulier les conditions d'épidimicité et l'état de résistance du sujet R. DEBRE etcoll. 1957). Il est banal de rappeler que le muguet, surtout dans sa forme grave généralisée ou septicémique, survient volontiers en cas d'infections sévères et en particulier chez le nourrisson ou le prématuré (E. DROUHET 1957), dont on connaît l'état d'immaturité immunologique. En outre J. BERNARD et coll. ont souligné la fréquence croissante des mycoses au cours d'hémopathies malignes décompensées, et ceci même en l'absence de toute thérapeutique (J. BERNARD en rapporte deux cas, l'un au cours d'une leucose lymphoïde chronique, l'autre lors d'une histiosarcomatose, toutes deux sans lymphocytopénie ni granulocytopénie).

Dans les observations de lymphocytophtisie, le caractère nécrotique, extensif et rebelle à toute thérapeutique de la Candidose, ne peut s'expliquer par la seule utilisation d'antibiotiques ou de Cortisone. En effet, dans tous les cas, un muguet sévère existait déjà avant toute administration d'antibiotiques (obs. 2, 3, 4, 8, 9, 11, 12) et sa présence avait amené les auteurs soit à ajourner ce traitement (obs. 4) soit à se borner le plus souvent à l'utilisation de la Penicilline seule ou associée à la Streptomycine (obs. 2, 3, 8, 9). Quant à la Cortisone, elle ne fut utilisée que dans l'obs. 11 et ceci à la phase terminale. On peut donc penser que l'aplasie lymphoplasmocytaire, lésion anatomopathologique de base de la lymphocytophtisie, joue un rôle favorisant dans l'installation de la Candidose évolutive. C'est plus précisément, l'aplasie du tissu lymphoïde qui semble jouer ce rôle déterminant, puisque lors de l'agammaglobulinémie isolée (où la déficience plasmocytaire est au premier plan), la Candidose est très rare et toujours bénigne (S. BARANDUN et coll. 1959). Le muguet peut d'ailleurs survenir lors d'autres atteintes du tissu lymphoïde : lymphadénoses évolutives (S. BARANDUN et coll. 1959), leucémies lymphoïdes chroniques (J. BERNARD).

III - LA DIARRHEE

Dans les observations de lymphocytophtisie, mis à part quelques cas où l'on peut invoquer à l'origine de cette diarrhée rebelle et récidivante, le Candida Albicans ou d'autres germes, le plus souvent, aucune cause ne peut être valablement incriminée. Or à l'état normal, le tissu lymphoplasmocytaire est constamment présent et abondant dans la sous muqueuse du tube digestif et en particulier au niveau de l'iléon et de l'appendice. Au cours de la lymphocytophtisie, il est logique de rendre responsable de cette diarrhée en apparence primitive „ l'aplasie lymphoplasmocytaire locale. Quant au mécanisme exact de cette diarrhée, il reste encore hypothétique dans l'ignorance où l'on est du rôle précis

de ce tissu lymphoplasmocytaire ; s'agit-il d'un défaut de résistance aux infections de la paroi intestinale comme le pensent W.H. HITZIG et coll. (chez l'animal, KOSHLAND et BURROWS ont montré l'existence d'une sécrétion d'anticorps dans la lumière intestinale), ou d'un trouble de l'absorption intestinale ? (le rôle des lymphocytes et des plasmocytes dans ce phénomène n'est pas précisé). Il est intéressant, à ce propos, de remarquer que dans l'agammaglobulinémie (où à l'aplasmocytose se surajoute souvent une hypoplasie du tissu lymphoïde), l'existence d'une diarrhée est notée dans la moitié des observations (W.H. HITZIG), plus souvent il est vrai chez l'adulte que chez l'enfant ; M. BERNHEIM, R. CREYSSEL, R. GILLY et P. FOURNIER viennent récemment de rapporter l'observation chez deux nourrissons d'une agammaglobulinémie congénitale révélée par un tableau de stéatorrhée chronique avec troubles de l'absorption intestinale .

IV - L'EXANTHEME MORBILLIFORME.

Fréquent et univoque, tant par sa symptomatologie que par sa date de survenue, il pose un problème pathogénique encore non résolu. Les auteurs ont invoqué jusqu'à présent un processus soit toxiinfectieux, soit allergique (W. KOSENOW, R. TOBLER et H. COTTIER). La Pénicilline qui a été employée dans presque tous les cas (sauf obs. 10 et 11) pourrait en être responsable, d'autant plus qu'un frère des obs. 4 et 5 était allergique à la Pénicilline. Par contre ce sont les gammaglobulines que W.H. HITZIG a incriminées dans l'obs. 11 : l'exanthème associé à une éosinophilie sanguine, est survenu dix jours après une injection de gammaglobulines humaine , il est réapparu 16 jours plus tard, quelques heures après l'injection suivante. Mais, outre que les injections intramusculaires de gammaglobulines entraînent exceptionnellement des accidents allergiques, cinq des huit nourrissons, ayant présenté cet exanthème au cours de la lymphocytophtisie, n'avaient pas reçu d'injections de

gammaglobulines. De même, une allergie au Candida Albicans ne peut s'appliquer aux obs. 1, 6, 7 où il n'y avait pas de mycose ni clinique, ni histologique.

Ainsi, aucun des mécanismes invoqués, ne peut rendre compte de l'ensemble des exanthèmes morbilliformes survenant lors de la lymphocytophtisie.

PATHOGENIE

A/ L'ORIGINE ET LE MECANISME DE L'APLASIE LYMPHOPLASMOCYTAIRE

demeurent encore mal connus.

Parmi les différents facteurs susceptibles de provoquer une atteinte du tissu lymphoïde, nous n'envisagerons que ceux qui peuvent être en cause dans les observations de lymphocytophtisie, et en particulier les thérapeutiques médicamenteuses, la Candidose, les infections, les troubles dyspeptiques chroniques et les destructions du tissu lymphoïde par les processus prolifératifs.

1 - Les facteurs thérapeutiques.

L'action dépressive des hormones corticosurrénaliennes sur les organes lymphoïdes est un fait connu que nous avons déjà rappelé. Mais la corticothérapie ne fut employée que dans deux observations (10 et 11) dont une fois à la période terminale (obs.11).

D'autres thérapeutiques peuvent provoquer une lymphocytopénie soit par action directe, soit par l'intermédiaire d'une agranulocytose anaphylactique (HEMMELER) : tel est le cas des sulfamides et du chloramphénicol. Les sulfamides ne furent utilisés que dans quelques observations (obs. 2, 6, 7, 11) ; une agranulocytose transitoire apparut dans l'obs. 7, le nourrisson ayant reçu par ailleurs du pyramidon et de la terramycine. Le chloramphénicol fut administré à trois nourrissons (obs. 5, 10, 11) avec apparition dans l'obs. 10 d'une panmyelophtisie avec lymphocytopénie extrême, le tout cédant à l'arrêt de l'antibiotique.

Mais il est à noter que dans la majorité des observations, la lymphocytopénie préexistait à l'administration de la thérapeutique : aucune ne peut donc être rendue responsable de l'aplasie lymphoïde observée dans la lymphocytophtisie.

2 - La Candidose.

Expérimentalement, J. BICHEL et A. STENDERUP, par injection à des souris d'extraits de Candida Albicans, obtiennent dans plus de la moitié des cas un abaissement de 50 % du taux des lymphocytes sanguins. En pathologie humaine ; B.M. HAMIL insiste sur l'existence (inconstante, il est vrai) d'une lymphocytopénie nette lors des mycoses généralisées bronchopulmonaires. Enfin, l'injection d'extraits de Candida Albicans (R. AMLIE) à un enfant de 6 ans, provoque une lymphocytopénie légère (les lymphocytes sanguins passent de 35 % à 20 % sans modification des autres éléments de la formule sanguine). C'est sur ces arguments, que s'appuie R. AMLIE pour rendre responsable de la lymphocytophtisie la Candidose sévère fréquemment associée. Cette opinion est à rejeter. En effet, ces travaux expérimentaux ne permettent jamais d'obtenir une atteinte du tissu lymphoïde comparable à l'aplasie de la lymphocytophtisie Il en est de même lors des Candidoses généralisées. Par ailleurs

au moins trois observations de lymphocytophtisie (obs. 1, 7, 10) ne comportaient pas de mycose, même à l'examen histologique, Aussi pour la majorité des auteurs (E. GLANZMANN; W. KOSENOW; W.L. DONOHUE; R. TOBLER et H. COTTIER; JEUNE M. et coll.), la Candidose n'est pas la cause de l'aplasie lymphoïde. Tout au plus, peut-elle jouer un rôle adjuvant et aggravant.

3 - Les maladies infectieuses.

Des infections sévères et prolongées peuvent parfois s'accompagner d'une atrophie du tissu lymphoïde (J. SCHORN ; R. TOBLER et H. COTTIER) mais là aussi, cette atrophie n'est jamais aussi intense que dans la lymphocytophtisie et en particulier, les corpuscules de HABSAL thymiques persistent pendant longtemps (H. COTTIER) comme dans toutes les atrophies secondaires. Par ailleurs, comme dans l'Observation 8, la lymphocytopénie peut précéder de longtemps, les manifestations infectieuses sévères.

4 - La diarrhée chronique.

Selon H. SIEGMUND, le tissu lymphoïde intestinal reflète l'état nutritionnel. A plusieurs reprises, on a signalé une atrophie plus ou moins intense du tissu lymphoïde lors des diarrhées chroniques du nourrisson (W. KOSENOW ; J. SCHORN). Chez l'adulte, L.R. GROTE et B. FISCHER WASELS mentionnent l'observation d'un homme de 39 ans présentant un tableau de diarrhée chronique avec lymphocytopénie extrême et atrophie du tissu lymphoïde qu'ils rapportent à une sténose du grêle. C'est à l'occasion de cette observation que fut employé pour la première fois, en parallèle avec l'agranulocytose, le terme d'alymphocytose. Une observation voisine mais moins démonstrative est rapportée par L. FONTANA chez une femme de 27 ans qui présentait une colite ulcéreuse, une hépatosplénomégalie et une lymphocytopénie avec atrophie du tissu lymphoïde. Il existait dans cette observation

des signes hématologiques (anémie hyperchrome perniciosiforme et réaction leucémoïde de type myéloïde).

C'est sur ces considérations que P. RINIKER puis W. KOSENOW s'appuyèrent pour rendre responsable de l'atrophie lymphoïde, les troubles dyspeptiques sévères observés fréquemment dans la lymphocytophtisie. Cette hypothèse n'est guère plausible ; car d'une part quatre des 12 observations ne comportaient pas de diarrhée ; d'autre part, l'atrophie des organes lymphatiques au cours des dyspepsies sévères, quand elle s'observe (3 des 12 observations de J. SCHORN) ne revêt jamais la même intensité que dans la lymphocytophtisie. Ainsi, si une diarrhée chronique peut à la rigueur favoriser l'atrophie lymphoïde, elle ne peut en être l'élément déterminant.

5 - Les atteintes du système lymphatique.

On a signalé des observations d'atrophies lymphoïdes secondaires à une tuberculose disséminée, à une affection sanguine (Hodgkin, leucémie myéloïde) ou néoplasique. Rien de tel dans la lymphocytophtisie où nous avons vu que la prolifération modérée des cellules réticulaires n'avait rien de commun avec une véritable réticulose.

Ainsi, aucun des facteurs invoqués, ne peut être valablement incriminé dans le déterminisme de l'aplasie lymphoïde au cours de la lymphocytophtisie ; tout au plus peuvent-ils jouer un rôle aggravant. Quant à l'aplasie du système plasmocytaire qui lui est associée, elle pose le même problème pathogénique que dans l'Agammaglobulinémie.

On est donc conduit à l'hypothèse d'une affection idiopathique probablement constitutionnelle et familiale (E. GLANZMANN - W. KOSENOW - R. TOBLER et H. COTTIER - M. JEUNE et coll.) en se fon-

dant sur trois ordres d'arguments :

- Etiologiques ; absence de causes extrinsèques dignes d'être discutées.
  Caractère familial avec survenue de plusieurs cas dans une même fratrie.
- Cliniques : précocité des premiers symptomes (dès les premiers mois de la vie).
- Histologiques : caractère exceptionnellement intense de l'aplasie du tissu lymphoïde, beaucoup plus prononcée que lors des atrophies secondaires (R. TOBLER et H. COTTIER).

Quant à la nature exacte de cette déficience primaire constitutionnelle, familiale, du tissu lymphoplasmocytaires, les auteurs en restent réduits à des hypothèses. Deux questions sont en suspens :

- s'agit-il d'un considérable retard de développement ou plus probablement d'une absence de développement du tissu lymphoïde ?
- s'agit-il d'un trouble anatomique, d'essence presque malformative ou d'un deficit enzymatique ?

Il nous reste maintenant à préciser la place et les conséquences de l'aplasie lymphoplasmocytaire au cours de la lymphocytophtisie :

B/ C'EST L'APLASIE LYMPHOPLASMOCYTAIRE QUI DETERMINE L'AGAMMAGLOBULINEMIE ET LA DEFICIENCE IMMUNITAIRE.

I - LES ARGUMENTS

En effet, des notions expérimentales, physiologiques et pathologiques, précises et concordantes, indiquent que chaque fois qu'existe une hypogammaglobulinémie, des anomalies histopathologiques sont constatées, intéressant soit isolément la série plasmocytaire, soit simultanément la série plasmocytaire et le tissu

proprement lymphoïde.

a) Les arguments expérimentaux ; l'Animal "Germfree"

Les études pratiquées chez les animaux élevés stérilement ("germfree") montrent que leur tissu lymphoïde est beaucoup moins developpé que chez les témoins, tant au point de vue quantitatif (rareté des ganglions lymphatiques et des plaques de Payer), que qualitatif avec absence de nodules secondaires normalement présents dans la rate et les ganglions (G. GLIMSTEDT ; G.J. THORBECKE ; M. MIYAKAWA), raréfaction des lymphocytes (G. GLIMSTEDT ; [illegible] ; H.A. GORDON) et des plasmocytes (M. MIYAKAWA ; G.J. THORBECKE). Cet aspect est maximum au niveau du tissu lymphoïde en contact avec le milieu extérieur comme l'appareil respiratoire et surtout le tube digestif (G. GLIMSTEDT ; G.J. THORBECKE ; H.A. GORDON). Ainsi le tissu lymphoplasmocytaire de l'animal germfree conserve-t-il un aspect "foetal" identique à celui de l'animal nouveau-né (M. MIYAKAWA). Parallèlement l'animal "germfree" a un taux de gammaglobuline sérique abaissé par rapport au témoin (G.J. THORBECKE ; B.S. WOSTMANN), représentant par exemple chez le rat "germfree" 10 à 15 % du taux normal (B.E. GUSTAFSSON et C.B. LAURELL). Par ailleurs l'animal germfree serait plus frágile vis à vis de certaines infections habituellement bénignes (M. MIYAKAWA), mais il possède la même survie que le témoin (G. GLIMSTEDT) et peut produire des anticorps tant spontanément qu'après stimulation antigénique (M. WAGNER). C'est l'absence de l'excitant physiologique du tissu lymphoplasmocytaire, que constitue la flore microbienne banale de l'intestin, qui serait responsable de cette "atrophie d'inactivité" et de ses conséquences biologiques et immunologiques (G. GLIMSTEDT ; H.A. GORDON ; G.J. THORBECKE). D'ailleurs la monocontamination de l'animal "germfree" par un germe peu virulent fait apparaître nodules secondaires et plasmocytes (M. MIYAKAWA) ; mais les gammaglobulines n'atteignent que lentement leur taux normal B.E. GUSTAFSSON et C.B. LAURELL).

b) Les arguments physiologiques : le nouveau-né et le nourrisson.

1 - La structure histologique du tissu lymphoplasmocytaire chez le nourrisson et le nouveau-né a bénéficié d'études récentes. Au niveau de la moëlle osseuse (pour GORMSEN ; STURGEON) la plasmocytes sont absents avant le 3e mois ; ils sont aussi absents chez les 24 nourrissons de 1 à 5 jours étudiés par R.A. BRIDGES, R.M. CONDIE, S.J. ZAK et R.A. GOOD, alors que le taux des lymphocytes est normal (entre 6 % et 20,6 % avec 13 % de moyenne). De même au niveau du tissu amygdalien, D.J. DAVIS ne rencontre pas de plasmocytes avant la 2e ou 3e semaine. Enfin au niveau de la lamina propria de l'iléon et de l'appendice dont on connaît la richesse habituelle en tissu lymphoïde, les plasmocytes n'apparaissent qu'entre 1 et 6 mois en même temps que les nodules secondaires et l'accroissement du tissu lymphoïde local (R.A. BRIDGES et coll.). En somme chez le nourrisson pendant les premières semaines de la vie, il existe une certaine hypoplasie du tissu lymphoplasmocytaire, et simultanément comme nous le verrons, une hypogammaglobulinémie et une déficience dans la formation d'anticorps.

2 - Les gammaglobulines apparaissent brusquement chez le foetus humain à la 12e semaine, au moment où le placenta devient perméable (J.J. SCHEIDEGGER, E. MARTIN DU PAN et G. RIOTTON), plus tardivement à la 26e semaine pour C.M. MARTIN. Ce fait est en faveur de l'origine maternelle (en majeure partie, sinon en totalité) des gammaglobulines foetales, notion qui a été confirmées chez le cobaye par J. DANCIS et M. SHAFRAN, et chez l'homme par E. MARTIN DU PAN et coll. 1958 (Les gammaglobulines marquées à l'I 131 apparaissent dans le sang du cordon quelques heures après leur injection IV à la future mère juste avant l'accouchement). Chez les Primates, ce transfert passif s'effectue à travers le placenta, qui ne semble pas fabriquer par lui-

même de gammaglobulines (J. DANCIS). Mais certains anticorps ne traversent pas le placenta (B. VAHLGUIST 1952), tel est le cas des isoagglutinines des groupes sanguins et des globulines béta 2A et béta 2M (J.J. SCHEIDEGGER et E. MARTIN DU PAN 1957). L'immunité transmise de la mère à l'enfant est donc non seulement passive mais partielle.

Le nouveau-né vient au monde avec un taux de gammaglobulines sériques au moins égal en valeur absolue (G. DE MURALT 1959) ou même supérieur (D.H. MOORE et coll. J.W. OBERMAN ; L.G. LONGSWORTH ; C. HADNAGY) à celui de sa mère. Ultérieurement, le taux sérique de gammaglobulines est la résultante de deux courbes : une descendante concerne le catabolisme des gammaglobulines transmises passivement par la mère et dont la demie vie oscille entre 20 et 30 jours, l'autre ascendante témoigne de la synthèse par le nourrisson de ses propres gammaglobulines, synthèse qui débute à la fin du premier mois (W.H. HITZIG 1957) ou plus tardivement du deuxième au quatrième mois (R.A. BRIDGES et coll.). Ainsi, le taux des gammaglobulines sériques pendant les premières semaines de la vie, décroit d'abord selon une courbe exponentielle (O. ORLANDINI et coll. 1955) puis atteint un chiffre minimum (témoin d'un équilibre entre synthèse et catabolisme) plus ou moins précocement, en général de la quatrième à la sixième semaine (L. LONGSWORTH et coll. ; W.H. HITZIG Helv. Paediat. Acta 1957 , O. ORLANDINI et coll.). Ultérieurement, du fait de l'accroissement de la synthèse des gammaglobulines, leur taux remonte progressivement pour atteindre à l'âge de 1 à 3 ans celui de l'adulte. Il en résulte l'existence chez tout nourrisson d'une période "d'hypogammaglobulinémie physiologique" qui en général est transitoire (de la 4e à la 12e semaine), peu intense (300 à 600 mg % C.A. JANEWAY et D. GITLIN) et cliniquement muette. Il semble donc que le nouveau né ne puisse fabriquer de gammaglobulines (J.J. SCHEINEGGER et R. MARTIN DU PAN 1957) : "Le nouveau-né en bonne santé ressemble à un patient atteint d'agammaglobulinémie, vivant pendant les premières semaines, des gammaglobulines reçues de sa mère par voie transplacentaire". Deux points particuliers sont à souligner : tout d'abord, l'apparition constante entre la première se-

maine et le 3e mois d'un dédoublement des gammaglobulines à l'immunoélectrophorèse qui pour J.J. SCHEIDEGGER et R. MARTIN DU PAN 1957, pourrait témoigner de la coexistence des deux types maternel et personnel de gammaglobuline), d'autre part l'absence à la naissance des deux globulines béta 2A et béta 2M qui apparaissent plus tardivement que les gammaglobulines (entre 1 et 6 mois J.J. SCHEIDEGGER et R. MARTIN DU PAN 1957, trois mois à un an pour W.H. HITZIG 1957).

3 - De même il semble que le nouveau né ne soit qu'un piètre fabricant d'anticorps, tout au moins dans les conditions physiologiques. Les travaux de J.J. OSBORN et coll. 1952; R. MARTIN DU PAN 1952; B. VAHLQUIST, J. HUNGAR, montrent que si le nouveau-né peut fabriquer des anticorps après vaccination, cette réponse est retardée et moins intense que chez le nourrisson plus âgé, à partir de deux ou trois mois. Cependant, dans certaines conditions pathologiques, la fabrication d'anticorps peut s'effectuer plus précocement ; tel est le cas du nourrisson de R. MARTIN DU PAN qui présentait à l'âge de deux mois lors d'une péritonite staphylococcique une hypergammaglobulinémie et l'observation de NEFF et SCHOEARTZ (citée par J. HUNGAR) d'un nourrisson né de mère typhique dont le sérodiagnostic de WIDAL nul à la naissance, passa au taux de 1/2I980 à l'âge de un mois. Quant à l'état des autres processus de défense chez le nouveau-né , il est moins connu : la phagocytose serait moins active avant deux ans (TUNNICLIFF - C. HADNAGY) du fait de la moindre activité des leucocytes (MATOTH 1952 - EDWARDS) et peut être du sérum ; le pouvoir bactéricide serait inférieur à celui de la mère (C. HADNAGY - BURGERS) et le taux de properdine serait très faible (A. EYQUEM) surtout chez le prématuré (R. DE LUCA et P. CARUSO)

4 - Certains travaux (GYLLENSTEN ; R.A. BRIDGES et coll. chez l'animal - R.A. GOOD chez l'homme) mettent nettement en évidence

la concordance chronologique entre cette "maturation" histologique du tissu lymphoplasmocytaire néonatal et sa "maturation" fonctionnelle avec l'apparition de la capacité de synthèse des gammaglobulines et des anticorps.

Chez le cobaye, GYLLENSTEN montre que les nodules lymphoïdes secondaires apparaissent dans les 23 premiers jours de la vie et que l'infection expérimentale au bacille pyocyanique n'accèlère pas leur apparition. R.A. BRIDGES et coll. utilisent le lapin : à l'âge de cinq jours, les ganglions lymphatiques ont un cortex mince, mal séparé des cordons médullaires, les nodules primaires y sont rares et petits mais les cellules lymphocytopoïétiques sont abondantes. Les autres éléments sont alors absents et n'apparaitront que plus tardivement : plasmocytes entre le 19e et 61e jour, nodules secondaires entre le 16e et le 19e jour. Une stimulation antigénique intensive provoque à la fois des modifications histologiques au niveau des ganglions satellites (prolifération des lymphocytes et des plasmocytes, formation de nodules secondaires), et l'apparition dans le sang d'anticorps correspondants. Mais ces phénomènes ne s'observent que si l'antigène est administré après l'âge de 19 jours ; avant cette date, on n'observe ni apparition d'anticorps, ni formation de plasmocytes ou de nodules secondaires et tout se borne à une prolifération des cellules réticulaires ; des macrophages et des cellules épithélioïdes.

L'observation privilégiée de R.A. GOOD du nourrisson né de mère agammaglobulinémique confirme les résultats de l'expérimentation sur l'animal. Chez ce nourrisson, à la naissance et pendant les premières semaines de la vie, les gammaglobulines sériques et les plasmocytes médullaires et ganglionnaires étaient absents même après stimulation antigénique. L'injection hebdomadaire de vaccin T.A.B. ne produisit pas d'anticorps sériques pendant les deux premiers mois ; les gammaglobulines sériques apparurent à un mois et demi, les anticorps antityphiques à deux mois et les isoagglutinines sanguines entre 3 et 6 mois. La biopsie d'un ganglion lym-

lymphatique à l'âge de 3 mois révélait une structure identique à celle de l'adulte (présence de plasmocytes, de nodules primaires et secondaires). Ainsi, ce nourrisson au point de vue immunologique, se comportait normalement dès l'âge de trois mois, mais comme un malade agammaglobulinénique pendant les 6 premières semaines. Tout se passe comme s'il existait pendant la période néonatale, une phase d'"immaturité immunologique" (EGDAHL) pendant laquelle la stimulation antigénique ne provoque ni apparition d'anticorps, ni maturation histologique habituelle (prolifération plasmocytaire, apparition de nodules secondaires). Le developpement postnatal du tissu lymphoplasmocytaire nécessite non seulement l'action des stimuli antigéniques ubiquitaires, mais aussi un processus de maturation correspondant peut être à un processus biochimique de synthèse de globuline anticorps.

c) Les Arguments pathologiques

1 - Lors des affections malignes ou prolifératives des organes lymphoïdes, on peut observer une hypogammaglobulinémie et le rapport de cause à effet entre ces deux éléments ne peut être mis en doute. On a rapporté de telles observations au cours de maladie de Besnier Boeck Schaumann(3e obs. de H.H. ZINNEMAN et coll. 1954) ou de processus granulomateux mal précisés (A.S. PRASAD et D.N. MOZA) au cours de maladie de Hodgkin ou de lymphome malin (W. GELLER ; T. ARENDS, E.V. CONRAD et R.W. RUNDLES), au cours de la maladie de Waldenstrom (J.C.M. VERSCHURE), ou de certains myélomes (B. BARRETT et H.A. LAWSON) mais surtout lors des leucémies lymphoïdes chroniques (W. LOFFLER, T.H. BREM et M.E. MORTON ; R.T.S. JIM et E.H. REINHARD ; P. CROIZAT, L. REVOL, R. CREYSSEL, P. MOREL et D. GERMAIN dans la thèse de VIEUX Lyon 1955 et de J. MEDARD Lyon 1957 ; J. OLMER, M. MONGIN et M. MARTIN) ; M. SELIGMANN, L. ALAIS et J. BERNARD viennent d'insister sur la fréquence de l'hypogammaglobulinémie, mais aussi de la diminution des globulines béta 2A et béta 2M au cours de la lymphose ; ces

auteurs rapportent en outre l'observation d'une agammaglobulinémie découverte chez une enfant présentant une leucose aigue lymphoblastique.

2 - Dans les agammaglobulinémies acquises, idiopathiques de l'adulte, certaines observations font état soit d'une lymphocytopénie (obs. 2, 3, 4 de I.I. YOUNG ; R.J. ROHN - VESIN - ; A. GUICHARD, F. LARBRE et R. ALEX 1959) soit d'une hypoplasie du tissu lymphoïde, plus rare mais de type identique à celle que l'on observe lors de l'agammaglobulinémie congénitale (obs. 1 et 2 de H.D. COLLINS et H.R. DUDLEY 1955 ; deux obs. de I.I. YOUNG et coll. 1955; obs. 1 et 2 de M. ROSECAN ; R.J. ROHN et coll. ; C.M. MARTIN et coll. 1956 ; obs. 2 de K.M. CITRON 1957 ; H. COTTIER 1958 ; P. VESIN, C. GALLOVEDEC, A. VALLA et R. CATTAN ; J.A. HORSTER). I.I. YOUNG et W.G. WOLFSON (1954) vont même jusqu'à ériger en entité parmi les agammaglobulinémies de l'adulte, les agammaglobulinémies familiales lymphopéniques, récessives liées au sexe, avec déficit primitif du tissu lymphatique.

De même, lors des hypoprotidémies essentielles avec hypogammaglobulinémie, on peut observer une lymphocytopénie souvent tardive (deux cas de G. FANCONI, R. DEBRE, P. ROYER, H. LESTRADET et D. REISER 1953, J. LEVESQUE et coll. 1953 ; R. DELAITRE et P. FONTY 1954 ; P. VESIN.

3 - Enfin dans l'agammaglobulinémie congénitale type Bruton, nous verrons plus loin que l'on observe constamment une aplasmocytose et très fréquemment sinon toujours une hypoplasie lymphoïde associée.

II - Part respective de l'atteinte lymphoïde et de l'atteinte plasmocytaire dans la lymphocytophtisie.

A/ L'agammaglobulinémie relève vraisemblablement de l'aplasmocytose

histologique. Dans la formation des gammaglobulines et des anticorps sériques, il est en effet de plus en plus admis que les plasmocytes ou plus précisément leurs précurseurs immatures jouent un rôle prédominant, sinon exclusif. Les études histologiques (biopsies et examens postmortem) de R.A. GOOD ; C.A. JANEWAY et D. GITLIN 1957 - H. COTTIER, au cours de l'agammaglobulinémie congénitale type BRUTON, ont confirmé cette notion. Les plasmocytes sont absents ou très rares au niveau des organes où on les recherche habituellement (moëlle osseuse, tissu lymphoïde et en particulier ganglion lymphatique, appendice, foyer inflammatoires chroniques). Après stimulations antigéniques répétées, l'absence de formation de plasmocytes au niveau des ganglions lymphatiques satellites, est encore plus frappante par comparaison à leur prolifération intense chez les sujets témoins (R.A. GOOD ; C.A. JENEWAY et D. GITLIN). Simultanément, les anticorps n'y sont pas retrouvés par la technique des anticorps fluorescents de COONS (C.A. JANEWAY et D. GITLIN).

Dans les observations de lymphocytophtisie où la détermination des gammaglobulines sériques a été pratiquée (obs. 1, 9, 10, 11), elle a révélé dans tous les cas une agammaglobulinémie ou une hypogammaglobulinémie extrême. Parallèlement, comme dans l'agammaglobulinémie congénitale type BRUTON, les plasmocytes étaient absents, tout au niveau du sang périphérique (obs. 10, 11), qu'au niveau de la moëlle osseuse (obs. 1, 10) et des organes (rate, ganglions lymphatiques, iléon, appendice, foyers inflammatoires) prélevés à l'autopsie (obs. 1, 8, 10, 11). Par ailleurs, dans 3 observations (obs. 2, 3, 9) où le taux des gammaglobulines sériques n'avait pas été déterminé, existait une semblable absence de plasmocytes, ce qui permet de supposer dans ces cas l'existence d'une agammaglobulinémie.

B/ <u>La lymphocytopénie</u> : s'explique facilement par les constatations anatomopathologiques, montrant non seulement la disparition cons-

tante des centres germinatifs, mais aussi la raréfaction des lymphocytes. Cette lymphocytopénie sanguine peut être "retardée" par rapport à l'alymphocytose tissulaire. L'observation 11 en est démonstrative : la N.F. faite le jour même de la mort montrait un taux normal de lymphocytes (44 % et 6072 par mm^3) mais l'examen histologique révéla une absence complète des "centres de réaction" avec lymphocytes rares et disséminés.

On peut par ailleurs se demander si cette aplasie lymphoïde n'intervient pas à double titre :

- en tant que facteur de gravité propre, par un déficit immunitaire pouvant en particulier favoriser les mycoses extensives et s'exprimant de toutes façons par l'évolution constémment mortelle de la lymphocytophtisie et par l'échec du traitement aux gammaglobulines.
- et indirectement par l'absence de formation de plasmocytes donc de gammaglobulines. Ce n'est là qu'une hypothèse mais qui paraît plausible si l'on tient compte de travaux tendant à confirmer l'origine lymphocytaire ou tout au moins lymphoblastique des plasmocytes, reprenant la vieille théorie de MAXIMOW. H. COTTIER subgère que la carence de ces éléments cellulaires à un stade plus ou moins précoce de différenciation pourrait rendre compte à la fois de l'agammaglobulinémie isolée type BRUTON et de la lymphocytophtisie avec dans dans cette dernière affection, une carence en éléments les plus jeunes.

Cette déficience simultanée du tissu lymphoïde et des plasmocytes, substratum histologique de la lymphocytophtisie ne serait pas alors fortuite et témoignerait des corrélations fonctionnelles existant à l'état normal entre ces deux éléments pour la défense de l'organisme, et peut être de corrélations histogéniques.

CONCLUSION

La lymphocytophtisie apparaît donc comme une affection constitutionnelle et familiale, dont le trouble primordial semble reposer

sur une absence plus qu'un retard, de développement du tissu lymphoplasmocytaire. Ses caractères histologiques et à un moindre degré ses conséquences immunologiques évoquent, mais avec une intensité majeure, ceux de l'animal "germfree" où manque le stimulus antigénique (flore intestinale) et ceux du foetus humain ou du nouveau-né où semble intervenir une immaturité transitoire du système lymphoplasmocytaire. Quant au nécanisme intime de l'absence de développement du tissu lymphoïde lors de la lymphocytophtisie, on en est réduit à des hypothèses (mabformation constitutionnelle ? Déficience enzymatique ?).

NOSOLOGIE

A/ LA PLACE DU SYNDROME "ALYMPHOCYTOSE-AGAMMAGLOBULINEMIE" PAR RAPPORT AUX DIFFERENTES FORMES D'AGAMMAGLOBULINEMIE IDIOPATHIQUE.

Ainsi défini par des critères hématologiques et biochimiques précis, répondant à des circonstances étiologiques particulières, représentant probablement l'aboutissant extrême d'un défaut de développement du tissu lymphoïde, le syndrôme "alymphocytose-agammaglobulinémie" mérite de prendre place parmi les différentes formes étiologiques des agammaglobulinémies de l'enfance (agammaglobulinémie congénitale héréditaire, agammaglobulinémie acquise idiopathique, agammaglobulinémie dite par "retard du développement", et en particulier d'être rapproché de deux affections qui nous semblent apparentées : certaines observations de vaccine généralisée avec agammaglobulinémie et atteinte du tissu lymphoïde d'une part, et d'autre part les cas rapportés par S. BARANDUN et coll. sous le terme de "lymphocytopénie familiale atypique".

I - LES AFFECTIONS APPARENTEES :

a) L'agammaglobulinemie avec vaccine généralisée

On trouve dans la littérature trois observations d'agammaglobulinémie du premier semestre de la vie (S.E. KEIDAN et coll. ; P.J. KOZINN et coll. ; K. SOMERS) qui comportent, d'une part une lymphocytopénie intense et progressive, d'autre part une aplasie du tissu lymphoïde (absence de centres germinatifs et de lymphocytes au niveau de la rate et des ganglions lymphatiques, et discrétion des réactions inflammatoires) d'une telle intensité qu'il semblerait logique d'intégrer ces agammaglobulinémies dans le cadre de la lymphocytophtisie. Ces trois observations présentent certaines particularités qui semblent les différencier de l'agammaglobulinémie classique : survenue dans les deux sexes et apparition d'une vaccine généralisée mortelle. On sait que les affections virales évoluent normalement au cours de l'agammaglobulinémie type BRUTON ; en particulier la vaccination antivariolique provoque lors de la première inoculation une réaction primaire et lors des inoculations itératives, une réaction accélérée (C.A. JANEWAY et D. GITLIN 1953 ; L. APT ; C.A. GOOD ; H. PORTER). Bien que, le plus souvent, il n'y ait pas d'apparition d'anticorps neutralisant la vaccine (KIBRICK et ENDERS) on ne rapporte pas d'incidents sérieux.

Or, les trois nourrissonsdde S.E. EIDAN, P.J. KOZINN et K. SOMERS ont présenté après la vaccination jennerienne, une vaccine généralisée avec siège d'inoculation d'aspect gangréneux, apparition progressive et prolongée de localisations à distance sous aucune tendance à la guérison et évolution fatale en moins de trois mois malgré une thérapeutique substitutive comportant en particulier l'administration de sang et de plasma de sujets

récemment vaccinés et de gammaglobulines. Il semble donc que dans ces cas, comme dans la lymphocytophtisie, l'aplasie du tissu lymphoïde augmente la gravité de l'agammaglobulinémie. Le déficit immunitaire paraît s'étendre (C.A. JANEWAY et D. GITLIN) englobant, outre une absence d'anticorps humoraux spécifiques, la déficience d'autres processus (peut-être déficience de l'"hypersensibilité" retardée pour C.A. GOOD et H. PORTER ?). D'ailleurs on a rapporté des accidents locaux et généraux parfois mortels après vaccination chez des leucémies lymphoïdes (J. BOUSSER et coll.). Notons cependant qu'il existe dans la littérature, d'autres observations de vaccine généralisée gangreneuse avec agammaglobulinémie (H.M. LEWIS et F. CRAIG JOHNSON; P. SEDALLIAN, A. BADON, J. FAYOLLE et Melle M.T. ROUCHON) ou syndrôme de manque d'anticorps (G.J. BARBERO, A. GRAY, T.F. Mc NAIR SCOTT et W. KEMPE) et qui ne comportent pas de lymphocytopénie périphérique.

Comme conséquence pratique, mieux vaut de toutes façons, s'abstenir, comme le conseillent P.J. KOZINN et K. SOMERS avec sagesse, de la vaccination jennerienne chez tout agammaglobulinémique.

Nous rappellerons brièvement ces trois observations :

Obs. de S.E. KEIDAN, K. MAC CARTHY et J.C. HAWORTH 1953.

- Nourrisson de sexe féminin, né de parents cousins germains ; vaccination antivariolique à l'âge de 8 semaines ; 15 jours après, apparition d'autres éléments sur le reste du corps.

- Hospitalisée à l'âge de 11 semaines, vaccine généralisée ; température subfébrile, ni rate, ni ganglions palpables ; hémoculture : staphylocoque doré.

  + biopsie d'une vésicule : lésions de vaccine - inoculation d'un élément cutané et du sang à la membrane chorioallantoïdienne de l'oeuf: vaccine typique - Absence dans le sang d'anticorps neutralisants.

  - N.F. : 5 jours et 3 jours avant la mort : G.B. : 6 700 - 6 000 - lymphocytes 2 % (134 par mm^3) et 2 % (120 par mm^3).

- Absence de gammaglobulines à l'électrophorèse.

- Evolution : malgré le traitement (antibiotiques, 60 cm^3 de sérum et 250 cm^3 de sang de donneurs immunisés, 750 mg de gammaglobulines), apparition de nouveaux éléments envahissant même la langue, le palais, la larynx, avec diarrhée, perte de poids. Décès à l'âge de 3 mois 1/2, 7 semaines après la vaccination.

- Autopsie : rate petite, ganglions de volume normal, hémorragie surrénale droite. Vaccine typique sur l'oeuf inoculé avec des fragments de ganglions et de moëlle osseuse.
Absence totale de centres germinatifs et de lymphocytes au niveau des ganglions et de la rate, mais présence de nombreux plasmocytes. Discrétion des réactions inflammatoires des lésions pulmonaires et cutanées.

Obs. de P.J. KOZINN, M. SIGEL et R. GARRIE 19 5.

- Nourrisson de sexe masculin ; hypogammaglobulinémie (6 %) sans signes cliniques chez la mère ; vaccination antivariolique à l'âge de trois mois ; 14 jours après, apparition d'autres éléments à distance.

- Hospitalisé à l'âge de 3 mois 3 semaines : vaccine généralisée, température à 39°.

  - 3 N.F. : G.B. entre 5 500 et 12 000, lymphocytes respectivement à 33 % (1800/mm^3) - 6 % (600/mm^3) et 6 % (900/mm^3).

  - Test de fixation du complément négatif, test d'inhibition de l'hémagglutination et test de neutralisation du virus de la vaccine, positifs (mais après injection de plasma de donneurs immuns).

  - Absence de gammaglobulines à l'électrophorèse (TIZELIUS).

- Evolution : malgré le traitement (antibiotiques, 20 cm^3 de gammaglobulines, 190 cm^3 de plasma et 70 cm^3 de sang de donneurs immuns, ACTH et cortisone), apparition de nouveaux éléments, sans tendance à la rétrocession. Décès à l'âge de quatre mois, un mois après la vaccination .

- Autopsie : Hépatosphénomégalie, pas d'adénopathie. Lésions typiques de vaccine par inoculation à l'oeuf de fragments pulmonaires.

- Histologie : au niveau des ganglions, absence de centres germinatifs, présence de lymphocytes et de rares plasmocytes ; par ailleurs zones de nécrose sur les différents organes et réaction inflammatoire discrète, à plasmocytes et lymphocytes.

Obs. de K. SOMERS 1957.

- Nourrisson de sexe masculin ; vaccination antivariolique à l'âge de trois mois ; apparition progressive de nouveaux éléments sur le reste du corps.
- Hospitalisé à 6 mois ; légère hépatosplénomégalie, pas d'adénopathie.
- N.F. : G.B. 11800, lymphocytes 16 % (1900 par mm^3)
- Hypoprotéinémie 34,3 ‰ avec absence de gammaglobulines à l'électrophorèse libre.
- Virus vaccinal isolé des éléments cutanés et des selles.
- Evolution : mâlgré le traitement (antibiotiques, gammaglobulines d'un sujet immun) extension des lésions cutanées et décès à l'âge de 6 mois 1/2, 110 jours après la vaccination.
- Autopsie : rate et ganglions lymphatiques : pauvreté en follicules lymphoïdes, absence presque complète de centres germinatifs.

b) La "Lymphopénie familiale atypique"

Recemment, S. BARANDUN et coll. ont rapporté sous ce terme, 6 observations, dont le tableau tant clinique, que biologique et histologique est très voisin de la lymphocytopénie. Il s'agit là aussi d'une affection familiale atteignant les nourrissons des deux sexes lors des premiers mois de la vie et se manifestant par la survenue d'infections bactériennes en particulier bronchopulmonaires et cutanées, de diarrhée récidivante et de muguet rebelle et extensif. La lymphocytopénie sanguine est intense. L'évolution est toujours mortelle et l'histologie révèle, dans les trois cas où elle a été pratiquée, une forte diminution ou même une absence du tissu lymphoïde et des plasmocytes. En somme, l'affection est identique à la lymphocytophtisie et ne s'en écarte que par des nuances : lymphocytopénie sanguine souvent retardée, moindre intensité des lésions histologiques et surtout hypogammaglobulinémie plus modérée, parfois même absente, dont l'interprétation est, il est vrai, gênée chez ces nourrissons de quelques semaines par la persistance des gammaglobulines maternelles. Il semble s'agir plus

d'une forme mineure de lymphocytophtisie que d'un syndrome autonome.

Nous résumons brièvement ces 6 observations (en utilisant la nomenclature de S. BARANDUN). Elles sont réparties dans trois familles :

1ère famille : obs. 9.

2ème famille : obs. 9a - 9b - 9c - (frères et soeur).

3ème famille : obs. 10 et 10a (le frère et la soeur).

Les parents des deux premières familles sont respectivement frères et soeurs, si bien que leurs enfants sont cousins germains à double titre. A signaler que le taux des gammaglobulines était normal chez les parents et les autres membres de la fratrie.

1- K.P. (obs. 9 de S. BARANDUN et coll.).

- "Lymphopénie familiale atypique" avec normogammaglobulinémie (rôle des gammaglobulines maternelles ?)
- Garçon, cousin germain des obs. 9a - 9b - 9c ; une soeur en bonne santé.
- Début à l'âge de un mois par un muguet
- Hospitalisé à l'âge de 6 semaines, avec muguet sévère, diarrhée et poussées fébriles. Présence de Candida Albicans dans la bouche et les selles.
  - N.F. : lymphocytopénie extrême ; nombreux éléments monocytoïdes.
  - gammaglobulines : 21 % à l'électrophorèse et à l'immunoélectrophorèse dédoublement de la ligne des gammaglobulines et absence de la globuline béta 2A.
- Evolution : généralisation du muguet et troubles dyspeptiques majeurs ; anémie progressive avec crise hémolytique. Décès à l'âge de 10 semaines malgré 7 cm^3 de gammaglobulines.
- Autopsie : diminution intense du tissu lymphatique Plasmocytes très rares ou absents.

2 - K.W.: Obs. 9 a de S. BARANDUN et coll.

- "Lymphopénie familiale atypique" avec taux de gammaglobulines à la limite inférieure de la normale (rôle des gammaglobulines maternelles ?).

- Garçon, frère des obs. 9b et 9c, ; un frère en bonne santé ; un autre frère mort à 5 semaines, de muguet, diarrhée et pneumonie.

- Début à l'âge de 8 jours par une bronchite fébrile.

- Hospitalisé à l'âge de 11 jours : bronchopneumonie avec muguet buccal sévère à Candida et troubles dyspeptiques.

  N.F. : lymphocytopénie extrême.
  gammaglobulines sériques : 250 mg % (méthode immunochimique).

- Evolution : malgré antibiotiques et transfusion de sang, aggravation et décès à l'âge de 4 mois 1/2 de bronchopneumonie. Pas d'autopsie.

3 - K.H. : fille (obs. 9b de S. BARANDUN et coll.)

- Suspicion de "Lymphopénie familiale atypique".

- Début à l'âge de 6 semaines par bronchite et muguet.

- Hospitalisée à cette époque avec muguet buccopharyngé sévère, à Candida, bronchopneumonie et troubles dyspeptiques.

  N.F. : lymphopénie extrême. Pas de dosage de γ globulines.

- Evolutiom : malgré les antibiotiques, aggravation du syndrome infectieux et pulmonaire, extension du muguet et décès à l'âge de 9 semaines de bronchopneumonie.

- Autopsie : absence presque complète du parenchyme lymphatique et absence de plasmocytes.

4 - K.A. : Obs. 9c de S. BARANDUN et coll.

- Suspicion de "lymphopénie familiale atypique"

- Début à l'âge de trois semaines par un muguet clinique et une diarrhée fébrile. Pas de N.F. ni électrophorèse.

- Généralisation du muguet, apparition d'une éruption et décès à l'âge de 6 semaines de pneumonie. Pas d'autopsie.

5- M.M.: Obs. 10 de S. BARANDUN et coll.

- "Lymphopénie familiale atypique" avec hypogammaglobulinémie
- Fille, soeur de l'Obs. 10a - trois des cinq autres frères ont des infections bactériennes.
- Début à l'âge de quatre mois par un syndrome infectieux avec stomatite aphteuse et ulcéreuse à Candida , bronchopneumopathie bilatérale, troubles dyspeptiques et hépatosplénomégalie.

  Gammaglobulines : 2,7 % à l'électrophorèse sur papier ; à l'immunoélectrophorèse, forte diminution des gammaglobulines et absence des globulines béta 2A et béta 2M

  Groupe sanguin O, isoagglutines anti A : 1/16 - anti B : 1/4.

  N.F. : lymphopénie extrême et leucopénie croissante.
- Evolution : Malgré le traitement (11 cm^3 de gammaglobulines, transfusion de 380 cm^3 de sang, antibiotiques et cortisone) aggravation de l'état général, extension du muguet buccopharyngé, apparition d'un exanthème généralisé impetigineux. Décès à 5 mois 1/2 d'insuffisance respiratoire.
- Autopsie : diminution du tissu lumphatique, très rares plasmocytes.

6- M.H. : Garçon (obs. 10a de S. BARANDUN et coll.)

- Suspicion de "lymphopénie familiale atypique".
- Depuis la naissance, diarrhée.
- Hospitalisé à l'âge de 2 mois 1/2 pour syndrome infectieux avec diarrhée intense, muguet sévère à Candida et stomatite ulcéreuse, furonculose.

  N.F. : lymphocytopénie importante. Pas de dosage des gammaglobulines.
- Evolution : après une amélioration transitoire après antibiotiques et transfusion de sang, décès à l'âge de quatre mois dans un syndrome infectieux avec diarrhée sévère et bronchopneumonie. Pas d'autopsie.

II - LA LYMPHOCYTOPHTISIE ET LES AUTRES AGAMMAGLOBULINEMIES IDIOPATHIQUES

a) L'agammaglobulinémie congénitale type BRUTON.

1 - Elle a un certain nombre de points communs avec la lymphocytophtisie. caractère familiale, tendance aux infections et agammaglobulinémie.

- Le caractère familial : L'agammaglobulinémie congénitale paraît se transmettre selon une hérédité récessive liée au sexe et ne s'observe en général que chez le garçon (bien qu'on ait rapporté de rares observations chez la fille : R. DELAITRE et P. FONTY; K.M. PEARCE et M.S. PERINPANAYAGAM ; et 2 observations de M. BERNHEIM, R. FRANCOIS, R. GILLY et P. FOURNIEP en 1957 et 1959). Par contre pour la lymphocytophtisie, si un même caractère familial est certain, la transmission héréditaire est probable mais non certaine et devrait se faire selon un mode différent puisque garçons et filles peuvent être touchés.

- La tendance aux infections récidivantes.
En fait, là aussi, existent des différences. D'une part, les premiers symptômes apparaissent plus précocement (dans les premières semaines ou mois de la vie et en règle avant 6 mois) dans la lymphocytophtisie que dans l'agammaglobulinémie congénitale (entre le 3e et le 5e trimestre et en règle après le 6e mois). D'autre part le type de manifestations infectieuses diffère : infections bactériennes sévères sans susceptibilité vis à vis des infections virales et de la tuberculose lors de l'agammaglobulinémie congénitale et, à l'inverse, diarrhée chronique, candidose extensive et manifestations nécrotiques des muqueuses buccales et digestives au cours de la lymphocytophtisie. Le cas de "bécégite" (RAMON-GUERRA) et ceux de vaccine généralisée avec atrophie du tissu lymphoïde, laisseraient supposer qu'il se surajoute une déficience dans les mécanismes de défense vis à vis des infections virales et de la tuberculose.

• même critère électrophorétique avec, dans les deux cas, hypogammaglobulinémie extrême et absence de globulines γ2A et γ2M.

2 - Cependant les deux affections différent sur deux points ; l'évolution et les signes hématologiques et histologiques.

• L'évolution est constamment mortelle dans la lymphocytophtisie, même traitée, et ceci dans un délai assez bref. Au contraire le pronostic vital est bien meilleur au cours de l'agammaglobulinémie congénitale grâce au traitement prophylactique par les gammaglobulines (18 morts sur 59 agammaglobulinémies congénitales colligées par S. BARANDUN dans la littérature.)

• Les signes hématologiques et histologiques.

Le taux de lymphocytes dans le sang périphérique est d'emblée très diminué (le plus souvent au dessous de 1000/mm^3) au cours de la lymphocytophtisie. Lors de l'agammaglobulinémie congénitale, la lymphocytopénie est au contraire de constatation assez rare (O.C. BRUTON; obs. 2 de J. MARIE et P. ETIENNE; C. MONCKE; P. RITOSSA; S. BARANDUN; M. ANTONUCCI et P. MUGNAINI) et d'un taux toujours modéré (au-dessus de 1000/mm^3) tout au moins en dehors d'une poussée infectieuse (R.A. GOOD et S.J. ZAK, C.A. JANEWAY et D. GITLIN).

Beaucoup plus intéressantes sont les données histologiques concernant le tissu lymphoplasmocytaire. Dans les deux affections, l'absence de plasmocytes est le fait commun et constant. Il est associé dans la lymphocytophtisie à une aplasie du tissu lymphoïde qui est au premier plan. Pareillement, lors de l'agammaglobulinémie congénitale type BRUTON il s'adjoint aussi une atteinte du tissu lymphoïde certaine constante et soulignée par de nombreux auteurs, mais qui diffère totalement par sa moindre intensité de celle de la lymphocytophtisie. C.A. JANEWAY et D. GITLIN (1957) parlent d'une "déplétion frappante

des éléments lymphoïdes dans de nombreux organes" et dont les infections sévères ne suffisent pas à rendre compte. Les ganglions lymphatiques sont petits, peu hypertrophiés lors des infections et comportent une diminution marquée des cellules lymphoïdes. Les corpuscules spléniques de Malpighi sont à peine visibles. Le thymus est atrophié, vidé de ses éléments lymphoïdes. Les amygdales, de faibles volume, ont perdu leur aspect folliculaire et les radio de profil du nasopharynx permettent d'objectiver l'absence du tissu lymphoïdé périamygdalien (T. TANTIWONGSE et E.B.D. NEUHAUSER). De même R.A. GOOD et S.H. ZAK notent que certaines anomalies sont constantes : les ganglions lymphatiques sont de petit volume, le cortex mince, les follicules primaires rares et les follicules secondaires absents. Après stimulation antigénique apparaissent un "bourgeonnement" des lymphocytes (avec accroissement du nombre de lymphocytes jeunes), une prolifération réticulaire, mais ni la formation de plasmocytes, ni le développement de follicules secondaires. H. COTTIER insiste, à côté de la réduction de volume des organes lymphoïdes, de la diminution du nombre de lymphocytes, de la rareté des follicules primaires et de l'absence des follicules secondaires, sur la richesse relative et absolue en cellules réticulaires et en tissu conjonctif avec oblitération partielle des sinusoïdes lymphatiques. Il parle de "dysplasie lymphoréticulaire". A ce propos H. PORTER note à l'autopsie d'un garçon de 3 ans 1/2 mort de manifestations infectieuses au long cours et dont le frère était agammaglobulinémique, une hypoplasie lymphatique avec absence de follicules et de centres germinatifs dans la rate, les ganglions lymphatiques et le tube digestif. F. KOCH et J. SCHORN, à l'autopsie d'un nourrisson agammaglobulinémique de 9 mois 1/2, notent au niveau de la rate, l'absence de corpuscules de Malpighi et de follicules lymphoïdes avec lymphocytes isolés et dispersés, au niveau des ganglions lymphatiques et de la sous-muqueuse digestive, la disparition des lymphocytes avec persistance des éléments réticulaires et élargissement des sinus lymphatiques, - enfin une atrophie et une dégénérescence fibreuse du thy-

mus. Il est à noter que, dans cette observation, le taux des lymphocytes sanguins était normal. Même constatation de M. BERNHEIM, R. CREYSSEL, R. GILLY et P. FOURNIER qui sur la biopsie ganglionnaire d'une agammaglobulinémie congénitale notent l'absence de centres clairs, mais avec un taux de lymphocytes normal dans le sang.

Ainsi, lors de l'agammaglobulinémie congénitale, existe-t-il, outre l'absence de plasmocytes, une atteinte du tissu lymphoïde (avec en particulier rareté ou absence des centres germinatifs), lésion histologique qui évoque à minima l'aplasie lymphoïde de la lymphocytophtisie.

b) L'Agammaglobulinémie acquise, idiopathique

Par contre la lymphocytophtisie se sépare nettement de l'agammaglobulinémie idiopathique dite acquise qui, elle, survient loin de la première enfance, chez l'adolescent et l'adulte.

c) L'Hypogammaglobulinémie transitoire du nourrisson.

Devant toute agammaglobulinémie chez le nourrisson, se pose le problème de l'hypogammaglobulinémie par "retard du développement". Il s'agit d'un état de déficience temporaire des gammaglobulines circulantes, résultant de la prolongation anormale de l'incapacité de synthèse des gammaglobulines (observée à l'état physiologique chez tout nourrisson pendant les premiers mois après la naissance) Cette période d'hypogammaglobulinémie peut être prolongée (jusqu'à 6 mois pour C.A. JANEWAY, un an pour C.H. MARTIN et même deux ans pour G. DE MURALT), les gammaglobulines sériques pouvant atteindre des taux très bas (75 mgr % et 150 mgr % dans deux observations de C.A. JANEWAY) et il peut survenir des infections sévères, en particulier pulmonaires (R.A. GOOD; D.M. SPAIN; R. TOBLER). Cette hypogammaglobulinémie est particulièrement

nette chez le prématuré (R.M. MARTIN DU PAN et J.J. SCHEIDEGGER - W. SCHAFER 1951 in F. SEVERI) durable (de 3 à 7 mois), n'atteignant le taux de l'adulte qu'à l'âge de 4 ans. Pour N.H. MARTIN, cette hypogammaglobulinémie correspond à des anomalies histologiques des ganglions lymphatiques qui conservent l'aspect foetal avec "privation de la structure folliculaire caractéristique du ganglion mûr, absence de plasmocytes et image histologique d'un retard de maturation". Mais, ultérieurement, ces enfants se comportent de façon normale au point de vue immunologique comme l'ont montré les études histologiques et biologiques (R.A. GOOD, R. COTTIER). Il ne s'agit donc que d'un seul "retard". C'est à une forme majeure de ce "retard de développement" que N.H. MARTIN, P. BURTIN, et F. KOCH rattachent les observations d'agammaglobulinémie présentées par S.E. KEIDAN, P.J. KOZINN et K. SOMERS. N'en est-il pas de même pour la lymphocytophtisie ? On ne peut trancher car le seul élément différenciant une absence de développement d'un simple retard reste, par définition, l'évolution à tel point qu'on a pu dire que le diagnostic d'agammaglobulinémie congénitale ne pouvait être affirmé avec certitude avant l'âge de 6 mois (C.A. JANEWAY et D. GITLIN). Or, à cet âge, la plupart des enfants atteints de lymphocytophtisie sont décédés. Bien qu'existent entre lymphocytophtisie et hypogammaglobulinémie par retard du développement certains points communs, cliniques (manifestations infectieuses), biologiques (hypogammaglobulinémie), immunologiques (déficience de la production d'anticorps) et histologiques (hypogénésie du tissu lymphoïde), on ne leut les assimiler l'une à l'autre. Le caractère familial de la lymphocytophtisie et, à un moindre titre, l'intensité des manifestations infectieuses, de la lymphocytopénie et de l'aplasie lymphoïde, suffirait à la différencier de l'hypogammaglobulinémie par retard de développement.

CONCLUSION : Ainsi, dans le cadre de l'agammaglobulinémie, la lymphocytophtisie forme un groupe bien à part. Elle est proche de l'agammaglobulinémie congénitale type BRUTON par son caractère constitutionnel

et familial, par certainss manifestations cliniques et biologiques ; mais elle s'en écarte par plusieurs points : sa survenue possible dans les deux sexes, l'existence d'une lymphocytopénie et d'une aplasie lymphoïde majeure, l'étendue du déficit immunitaire, ajoutant à la faillite de l'immunité humorale spécifique rencontrée dans l'agammaglobulinémie (gammaglobulines et production d'anticorps) une déficience probable de l'immunité cellulaire (tissu lymphoïde), expliquant l'évolution toujours mortelle. La lymphocytophtisie représenterait ainsi une forme voisine et à expression majeure de l'agammaglobulinémie congénitale. Les observations de vaccine généralisée avec agammaglobulinémie et aplasie lymphoïde peuvent légitimement s'intégrer au syndrome "lymphocytophtisie-agammaglobulinémie", et à plus forte raison les observations de "lymphopénie familiale atypique".

B. LA PLACE DE LA LYMPHOCYTOPHTISIE DANS LE CADRE DES CYTOPENIES TITUTIONNELLES.

Expression majeure de l'aplasie primitive du tissu lymphoïde, la lymphocytophtisie ou "alymphocytose" ferait ainsi pendant, dans le cadre des cytopénies sanguines constitutionnelles, aux déficits des lignées myéloïdes tels l'agranulocytose idiopathique du nourrisson, le purpura thrombocytopénique amégacaryocytaire, l'anémie érythroblastopénique de DIAMOND-BLACKFAN et la forme tripartite de l'anémie de FANCONI. D'ailleurs ces déficits peuvent s'associer puisque des cas ont été observés qui comportaient, outre l'alymphocytose, une agranulocytose, voire une aplasie médullaire terminale. E. GLANZMANN insistait déjà sur ce fait à l'occasion des deux premières observations. Ces atteintes associées s'expliqueront plus facilement quand seront précisés exactement l'histogénèse et les relations des différentes lignées sanguines. Déjà, lors de l'agammaglobulinémie, R.A. GOOD et S.J. ZAK invoquaient une déficience de la maturation hétéroplastique de la cellule réticulaire multipotentielle, qui est à l'origine

des différentes lignées sanguines, expliquant ainsi l'association possible à l'aplasmocytose constante d'autres troubles hématologiques (neutropénie, éosinopénie et lymphocytopénie). On pourrait transposer telle quelle cette hypothèse de l'agammaglobulinémie classique à l'alymphocytose. Pour R. COTTIER il s'agirait dans ce dernier cas d'un trouble de différenciation du lymphocyte considéré comme cellule souche primitive.

CONCLUSIONS

1/ La lymphocytophtisie ou "Syndrome alymphocytose-agammaglobulinémie" est une affection du jeune nourrisson survenant dans les deux sexes, lors des premiers mois de la vie. Des observations analogues sont parfois notées dans la fratrie.

2/ Elle se traduit par un syndrome infectieux sévère et surtout persistant, dominé en particulier par un des symptomes suivants, isolé ou associé : muguet extensif parfois septicémique, processus nécrosant des muqueuses buccales et digestives, syndrome diarrhéique rebelle, infections cutanées ou pulmonaires.

Les examens mettent en évidence une lymphocytopénie d'emblée nette (inférieure à 1000 éléments par mm^3) et une hypogammaglobulinémie majeure avec "syndrome de manque d'anticorps". L'évolution est toujours fatale entre le deuxième et troisième trimestre de la vie, malgré l'administration d'antibiotiques et de gammaglobulines. A la phase terminale, apparaissent souvent un exanthème morbilliforme et des manifestations bronchopulmonaires.

3/ L'étude histopathologique révèle une aplasie extrême du tissu lymphoplasmocytaire au niveau de tous les organes lymphoïdes (ganglions lymphatiques, rate, tractus digestif...) qui sont pratiquement réduits à leur squelette réticulaire.

4/ Dans cette affection, la plupart des symptomes cliniques sont déterminés par l'agammaglobulinémie et la carence en anticorps humoraux (en particulier les syndromes infectieux à localisations multiples); d'autres sont peut être en rapport plus direct avec l'aplasie lymphocytaire (par exemple les lésions nécrotiques).

5/ La discussion pathogénique nous conduit à admettre que l'agammaglobulinémie et le défaut des anticorps sont sous la dépendance de l'aplasie lymphoplasmocytaire idiopathique, constitutionnelle et familiale.

6/ De par sa nette personnalité clinique, hématologique et surtout anatomique, cette maladie mérite d'être indiscutablement distinguée pratiquement et nosologiquement des autres syndromes agammaglobulinémiques, et d'être considérée comme l'expression majeure d'un déficit immunitaire. Méritent de lui être rattachées, d'une part 3 observations de vaccine gangréneuse généralisée avec agammaglobulinémie et aplasie lymphoïde et d'autre part six observations rapportées par S. BARANDUN et coll. et le nom de "Lymphopénie familiale atypique".

Vu, le Doyen
H. HERMANN

Vu, Le Président de la Thèse
Mr. Le Professeur BERNHEIM

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 10 Mars 1960
Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université,
André ALLIX

BIBLIOGRAPHIE

AMANO S. - Progrès dans l'étude des plasmocytes, genèse, fonction et cytologie, effectuée par les hématologistes japonais entre 1944 et 1956.
Sang 28, p. 753-75, 1957.

AMLIE R. - Moniliase ("Essentielle lymphocytophthise" Glanzmann et Riniker). Ann. Paediat. (Bâle) 179, p. 316-20, 1952.

ANDREASEN ET OTTESEN - Citée par O.A. TROWELL - Int. Rev. cytol.

ARENDS T., CONRAD E.W., RUNDLES R.W. - The serum proteins in the Hodgkin's disease and malignant lymphoma.
Amer. J. Med. (New-York), 16, p. 833- , 1954.

ASCHENASY A. - Effets comparés d'une injection unique d'hormone corticotrope ou de cortisone sur les cellules sanguines et sur la moëlle osseuse de l'homme.
Ser. Hop. Paris 28, p. 1125-30, 1952.

ASCHENASY A. - Recherches expérimentales sur le rôle de la thyroïde dans la régulation de la leucopoïèse.
Patho. Biol. (Par.) 34, p.683-97, 1958.

BARANDUN S., BUCHLER H. und HASSIG A. - Das Antikörpermangelsyndrom. Agammaglobulinämie Schweiz. Med. Wschr. 86, p. 33-8, 1956.

BARANDUN S.STAMPFLI K., SPENGLER G.A., RIVA G., sowie von ALBRECHT H., GIRARDET P., HITZIG W., MEISTER P., VON MURALT G., PLUSS H.R., TOBLER R., ZEERLEDER R. - Die Klinik des Antikörpermangelsyndroms.
Helv. Med. Acta (Bâle), 26 p. 102-367, 1959.

BARANDUN S. et ISLIKER H. - Properdinbestimmungen im serum von Patienten mit einem Antikörpermangelsyndrom (Hypo- et agammaglobulinämie).
4e Kolloquium St. Jans Hospitaal Brügge, Juni 1956.

BARRO G.J., GRAY A., MC NAIR SCOTT T.F. and KEMPE H. - Vaccinia gangrenosa treated with hyperimmune vaccinia gammaglobulin.
Pediatrics, 16, p. 609-18, 1955.

BERNARD J. CHAVALET F. et MATHE G. - Recherches des facteurs étiologiques favorisant la surinfection à Candida Albicans dans les hémopathies malignes - Etude portant sur 22 observations.
Sem. Hôp. Paris, 33, P. 1323-6, 1957.

BERNARD J. & MATHE G. - Leucocytoses ; in Encyclopédie Médicochirurgicale (sang, système végétatif : 13 008 AIO P. 1-10).

BERNHEIM M., CREYSSEL R., GILLY R. & FOURNIER P. - Agammaglobulinémie congénitale avec stéatorrhée chez deux jumeaux hétérozygotes de sexe différent.
Pédiatrie, 14, p. 881-6, 1959.

BERNHEIM M., FRANCOIS R. et GILLY R. - Les insuffisances en gammaglobulines (à propos de deux observations d'agammaglobulinémie congénitale). Leur rôle dans les infections du premier âge.
Sem. Hôp. Paris (Annales de Pédiatrie), 33, p. 45-52, 1957.

BESSIS M. - Traité de cytologie sanguine. - Masson Paris 1954.

BETHELL F.H. cité par STURGIS C.C. and BETHELL F.H.

BICHEL J., STENDERUP A. - Experimental investigations on the effect of monilia (Candida Albicans) on lymphopoïésis in mice.
Acta Path. Microbiol. Scand., 37, p. 157-62, 1955.

BJORNEBOE M., GORMSEN H. Expérimental Studies on the role of plasma cells as antibodies producers.
Acta Path. Microbiol. Scand. - 20, p. 649-92, 1943.

BJORNEBOE M., GORMSEN H., LUNDQUIST F. - Further experimental studies on the role of the plasma cells as antibodies producers.
J. Immun., 55, p. 121-9, 1947.

BOUSSER J., CHRISTOLD., QUICHAUD J. - Accidents locaux et généraux de la vaccination jénnerienne chez les leucosiques. A propos d'une observation récente.
Presse Médicale, 63, p. 1798-8, 1955.

BRAUNSTEINER H., PAERTAN J. THUMB N. - Studies on lymphocytic function. Blood, 13, p. 417-26, 1958.

BREM T.H., MORTON M.E. - Defective serum gammaglobulin Formation.
Ann. Intern. Med., 43, p. 465-79, 1955.

BRIDGES R.A., CONDIE R.M., ZAK S.J. and GOOD R.A. - The morphologic basis of antibody formation development during the néonatal period.
J. Lab. Clin. Med., 53, p. 331-57, 1959.

BRUCKEL K.W., SCHULTZE H.E. und SCHWICK G. - Das Properdin-Komplement Systeme bei verscheidenen Krankheiten mit Berücksichtung der Serumproteine und Schwermetalle.
Deutsch. Med. Wschr., 82, p. 1898-903, 1957.

BRUTON O.C. - Agammaglobulinémia.
Pediatrics, 9, p. 772-8, 1952.

BURGERS - Cité par Hadnagy Cs.

BURTIN P. - Les agammaglobulinémies.
Rev. Franç. Etudes Clin. Biol., 3, p. 62-70, 1958.

CARTER and WOSHMAN - Cité par TROWELL O.A., Int. Rev. cutol.

CHASE M.W. - Cellular transfer of cutaneous hypersensitivy to tuberculin. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 59, p. 134-5, 1945.

CITRON K.M. - Agammaglobulinaemia with splenomegaly.
Brit. Med. J., 5028, p. 1148-51, 1957.

COLLINS H.D. and DUDLEY H.R. - Agammaglobulinemia and bronchiectasis. A report of two cases in adult with autopsy findings.
New Engl. J. Med., 252, p. 255-9, 1955.

CONGDON C.C., MAKINODAN T., GENGOZIAN M., SHEKARCHI I.C. and URSO I.S. Lymphatic tissue changes in lethally irradiated mice given spleen cells intravenously.
J. Nat. cancer Inst., 21, p. 193-211, 1958.

COONS A.H., LEDUC E.H., and CONNOLLY J.M. - Studies on antibody production : I.A. method for the histochemical demonstration of specific antibody and its application to a study of the hyperimmune rabbit.
J. Exp. Med. 102, p. 49-60, 1955.

COTTIER H. - Zur histopathologie der Antikörpermangelsyndroms
Schweiz. Med. Wschr. 88, p. 82-86, 1958.

COTTIER H. - Histopathologie des tissus immunologiquement actifs.
II congresso societa internazionale malattie infettive e parassitarie (Milano 6-10 maggio 1959)
In Giornale di malattie infettive e parassitarie, primo fascicolo p. 115-117. Edizioni Minerva Medica. Torino.

COTTIER H. ET BARANDUN S. - Morphologische pathologie des Anti körpermangelsyndroms. Helvet. Med. Acta 26, p. 461-539, 1959.

CRAIG J.M., GITLIN D. and JEWETT T.C. - The response of lymph nodes of normal and congenitaly agammaglobulinemic children to antigenic stimulation.
Am. J. Dis. Child. 88, p. 626-629, 1954.

CREYSSEL R., MOREL P., VIEUX R. PICHAT A., CROIZAT P. et REVOL L. - L'électrophorèse du sérum au cours des hémopathies malignes.
Sang, 28, p. 34-60, 1957.

CROIZAT P., REVOL L. CREYSSEL R., PELLET M., MOREL P., GERMAIN D., CARRAZ et MEDARD J. - Les déficits en gammaglobulines au cours des leucémies lymphoïdes chroniques. Leur rôle dans les complications infectieuses.
Lyon méd. 200, p. 557-560, 1958.

DANCIS J. - The placenta.
J. of Pediatrics 55, p. 85-101, 1959.

DANCIS J. and SHAFRAN M. - The origine of plasma proteins in the guinea pig fetus.
J. Clin. Invest. 37, p. 1093-99, 1958.

DAVIS D.J. - On plasma cells in the tonsils.
J. Infect. Dis. 10, p. 142-161, 1912.

DEBRE R., LELONG M., MOZZICONACCI P. et ROBINEAU J. - Les infections à Candida Albicans du nourrisson et de l'enfant.
Sem. Hop. Paris, 33, p. 731-750, 1957.

DEBRE R., MOZZICONACCI P. DROUHET E., DROUHET V. et HOPPELER A. - Les infections à Candida chez le nourrisson.
Ann. Paediat. (Bâle) 184, p. 129-164, 1955.

DEBRE R., ROYER P., LESTRADET H., et REISER D. - L'hypoprotéinémie idiopathique de l'enfant.
Sem. Hop. Paris, 29, p. 1899-1906, 1953.

DE BRUYN - cité par TROWELL O.A. - Ann. N.Y. Acad. Sci. 1958.

DELAITRE R. et FONTY P. - Un cas d'hypoprotéinémie avec hypogammaglobulinémie chez un enfant de 2 ans.
Arch. Franç. Pediat.II, p. 641-643, 1954.

DELAITRE R. et FONTY P. - Agammaglobulinémie et infections récidivantes chez l'enfant.
Bull. Soc. Med. Hop. Paris, 7-8, p. 239, 1955.

DE LUCA R., CARUSO P. - 25e congr. Soc. It. Pediatria. Palermo. oct. 1957.

DE MURALT G. - Troubles de la maturation immunologique chez le nourrisson. II congresso societa internazionale malattie infettive e parassitarie (Milano 6-10 maggio 1959) ; in Giornale di malattie infettive e parasitarie primo fascicolo p. 114-115 (edizioni Minerva Medica. Torino).

DONOHUE W.L. - Alymphocytosis
Pediatrics II, p. 129-139, 1953.

DOUGHERTY T.F., CHASE J.H., WHITE A. - The demonstration of antibodies in lymphacytes.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med 57, p. 295-298, 1944.

DOWNEY - cité par REBUCK J.W. 1958.

DROUHET E. - Biologie des infections à candida. Sur les manifestations pathologiques et les conditions étiologiques et pathogéniques de 175 cas de candidose.
Sem. Hop. Paris, 33, p. 807-828, 1957.

EDWARDS M.S., GRIFFITHS L.L. and SWIFT P.N. - Cellular immunity at birth. The mechanism and nature of the phagocytic response.
Arch. Dis. Child. 33, p. 512-519, 1958.

EGDAHL R.H. - Immunological maturation and defects in immunological capacity. Int. Arch. Allergy. 12, p. 305-321, 1958.

EHRICH W.E., HARRIS T.N. - The formation of antibodies in the popliteal lymph node in rabbits.
J. Exp. Med. 76, p. 335-348, 1942.

ELPHINSTONE R.H., WICKES J.G. and ANDERSON A.B. - Familial agammaglobulinemia.
Brit. Med. J. 4988, p. 336-338, 1956,

EYQUEM A., FRANCQ J.C. et DEIMONTE L. - La properdine.
Biol. Med. 48, p. 21-51, 1959.

FAGRAEUS A. - Antibody production in relation to the development of plasma cells. In vivo and in vitro experiments.
Acta Med. Scandinav. 130, suppl. 204, p. 3 - 122, 1948.

FAGRAEUS A. - La corrélation entre la réaction réticuloplasmocytaire et la formation des anticorps.
Sang, 2I, p. 480-483, 1950.

FANCONI G. - L'hypoprotéinémie essentielle.
Les gammaglobulines et la médecine des enfants. Paris 1955 p. 2IO-2II. Masson, éd.

FICHTELIUS K.E. - On the fate of the lymphocyte.
Acta anat., suppl., 19, p. 1 - 78, 1953.

FONTANA L. - Colite ulcerosa con animia perniciosiforme, reazione leucomoide e alinfocitosi.
Min. Med. année 2I, vol. II p. 825-835, 1930.

FRIEDMAN J. - Cité par BERNARD J. et coll. 1957.

GAVOSTO F. et FICG A. - Etude autoradiographique de l'incorporation de la glycine C_{I4} lors de la synthèse des anticorps.
Ann. Inst. Pasteur (Par.), 86, p. 425-37, 1954.

GELLER W - A study of antibody formation in patients with malignant lymphomas.
J. Lab. Clin. Med., 42, p. 232-7, 1953.

GIEDION A. und SCHEIDEGGER J.J. - Kongenitale Immunparese bei Fehlen spezifischer β 2-Globuline und quantitative normalen γ-globulinen.
Helv. Paediat. Acta (Bâle) , 12, p. 24I-59, 1957.

GILLY R. - Les insuffisances en gammaglobulines. Leur rôle dans les infections du premier âge. Thèse Lyon 1955 n° 286, Imp. des Beaux-Arts.

GIROD C. - Corticosurrénale et leucocytes.
Path. Biol. (Par.) 33, p. 1167-2ii, 1957.

GITLIN D., HITZIG W.H. and JANEWAY C.A. - Multiple serum protein deficiences in congenital and acquired agammaglobulinemia.
J. Clin. Invest., 35, p. 1199-204, 1956.

GITLIN D. and JANEWAY C.A. - Agammaglobulinemia, congenital, acquired and transient forms.
In Tocantins L.M. (Ed) : Progress in Hematology Volume I p. 3I8-29, 1956 - Grune and Stratton New-York

GITLIN D., LANDING B.H. and WHIPPLE A. - The localization of homologous plasma proteins in the tissues of young human beings as démonstrated with fluorescent antibodies.
J. Exp. Med., 97, p. 163-76, 1953.

GLANZMANN E. und RINIKER P. - Essentielle lymphocytophthise. Ein neues Urankheitsbild an der Saüglingspathologie.
Ann. Paediat. (Bâle), 175, p. 1-32, 1950.

GLIMSTEDT G. - Bakterienfreie Menschweinchen Aufzucht, Lebensfähigkeit und Wachstum, nebst Untersuchungen über das lymphatische Gewebe.
Acta. Path. Microbiol. Scand. , suppl. 30, p. 7-295, 1936.

GOOD R.A. - Studies on agammaglobulinemia. Failure of plasma cell formation in the bone marrow and lymph nodes of patients with agammaglobulinemia.
J. Lab. Clin. Med., 46, p. 167-8I, 1955.

GOOD R.A. and VARCO R.L. - "Succesful homograft of skin in a child with agammaglobulinemia" Studies on agammaglobulinemia.
J.A.M.A., 157, p. 7I3-6, 1955

GOOD R.A. and VARCO R.L. - A clinical and experimental study of agammaglobulinenia.
J. Lancet (Minneapolis), 75, p. 245-7I, 1955.

GOOD R.A., VARCO R.L., AUST J.B. and ZAK S.J. - Transplantation studies in patients with agammaglobulinemia, 2nd Tissue Homotransplantation conférence.
Ann. N.Y. acad. Sci., 64 p. 882-924, 1957.

GOOD R.A. and ZAK S.J. - "Disturbances in gammaglobuline synthesis as experiments of nature".
Pediatrics, 18, p. 109-49, 1956.

GORDON H.A. - Germfree research : a basic study in host-contaminant relationship. Morphologic characterization of GermfreeLife
Bull. N.Y. Acad. Med. 31, p. 239-42, 1955.

GORMSEN - cité par BRIDGES R.A. et coll.

GOWANS J.L. - The effect of the continuous re-infusion of lymph. and lymphocytes on the out put of lymphocytes from the thoracic duct, of unanaesthetized rats.
Brit. J. exp. Path. 38, p. 67-8, 1957.

GRABAR P., BURTIN P. et SELIGMANN M. - Etudes immunoélectrophorétiques et immunochimiques des agammaglobulinémies.
Rev. Franç. Etudes Clin. Biol., 3, p.41-7, 1958.

GRANT G.H. and WALLACE W.D. - Agammaglobulinemia.
Lancet, 2, p. 671-3, 1954.

GROTE L.R. und FISCHER- WASELS B. - Uber totale Alymphozytose.
Muenschen Med. Wschr., 76, p. 2040-4, 1929.

GUICHARD A. LARBRE F. et ALEX R. - Septicemie à staphylocoques, agammaglobulinémie et alymphocytémie de l'adulte.
Lyon Med., 2, p. 43-52, 1959.

GULLINO P.. Rec. Progr. in Med. 11, p. 288, 1951.

GUSTAFSSON B.E. and LAURELL C.B. - Gamma Globulins in germfree rats.
J. Exp. Med., 108, p. 251-8, 1958.

GUSTAFSSON B.E. and LAURELL C.B. - Gamma globulin production in germfree rats after bacterial contamination.
J. Exp. Med., 110, p. 675-84, 1959.

GYLLENSTEN L. - The postnatal histogenesis of the lymphatic system in guinea pigs.
Acta. Anat., 10, p. 130-60, 1950.

GYLLENSTEN L. - Influence of experimental infection on the appearance of secondary nodules in the regional lymph nodes of young guinea pigs.
Acta Anat., 22, p. 82-93, 1955.

GYLLENSTEN L., RINGERTZ N. and RINGERTZ N.R. - The uptake of labelled phosphate in lymph nodes during experimental lymphadenitis in relation to the morphological picture.
Acta. Path. Microbiol. Scand., 98, p. 81-95, 1956.

HADNAGY Cs., KINDA K, KOVACS A., SZANTAY J. - Die immunbiologische und elektrophoretische Zluter-suchung des Neugeborenblutes.
Z. Immunitaetsforsch., 116, p. 203-14, 1958.

HAMIL B.M. - Bronchopulmonary mycosis : simultaneous primary occurence in 4 children and their moter with subsequent healing by diffuse miliary calcification ; 12 year observation.
AMA. J. Dis. Child., 79, p. 233-71, 1950.

HANAOKA M. - cité dans AMANO S.

HARRIS T.N., HARRIS S. - Histochemical changes in lymphocytes during the production of antibodies in lymph nodes of rabbits.
J. Exp. Med. 90, p. 169-79, 1949.

HARRIS T.N. and HARRIS S. - The genesis of antibodies.
Amer. J. Med., 20, p. 114-32, 1956.

HASSIG A., GUGLER E. - Méthodes de détermination des β 2 et gamma-globulines.
IIe Congrès... p. 95-6. (Cf de Muralt G).

HAYES S.P., DOUGHERTY T.F. - Studies on local antibody production Demonstration of agglutination by lymphocytes.
J. Immun., 73, p. 95-9, 1954.

HELLMAN T. und WHITE G. - Das Verhalten des lymphatischen Gewebes während eines Immunisierung prozesses.
Virchow's Arch., 278, p. 221-57, 1930.

HERTZOG A.J. - Phagocytic activity of human leukocytes with special reference to their type and maturity.
Am. J. Path., 14, p. 595-604, 1938.

HITZIG W.H. - Die physiologische Entwicklung der "Immunglobuline" (γ und β 2 globulines).
Helv. Paediat. Acta (Bâle) 12, p. 596-605, 1957.

HITZIG W.H., BIRO Z., BOSCH H. und HUSER H.J. - Agammaglobulinämie und Alymphocytose mit Schwund des lymphatischen Gewebes.
Helv. Paediat. Acta (Bâle), 13, p. 551-85, 1958.

HOEFNAGEL R. - Susceptibility to infection after splenectomy performed in Childhood.
Clin. Proc. Child. Hosp. (Wash), 12, p. 48-55, 1956.

HOLLINGSWORTH J.W., FINCH S.C., CHANG C.H. - Study of leukocyte dynamics by means of cross-circulation between normal and leukopenic rats.
Blood, 11, p. 665-72, 1956.

HORSTER J.A. - Agammaglobulinämie.
Deutsch. Med. Wschr., 84, p. 42-5, 1959.

HUMBLE J.G., JAYNE W.H. PULVERTAFT R.J. - Biological interaction between lymphocytes and other cells.
Brit. J. Haemat., 2, p. 283-94, 1956.

ILBERY P.L.T., KOLLER P.C. and LOUTIT J.F. - Immunological characteristics of radiation chimaeras.
J. Nat. Cancer Inst., 20, p. 1051-89, 1958.

IVEMARK B.L. - Implications of agenesis of the spleen on the pathogenesis of cons-tronous anamalies in childhood.
Acta Paediat., 44 suppl. 104, p. 7, 1955.

JACOBSON L.O., ROBSON M.E., MARUS E.R. and GOLDMAN M.C. -
J.Lab. Clin. Med., 34, p. 16I2- ,1949.

JANEWAY C.A. - Hypogammaglobulinémie et agammaglobulinémie.
In Les Gammaglobulines et la médecine des enfants p. 20I-I0.
Edit. Masson Paris, 1955.

JANEWAY C.A. and GITLIN D. - The Gammaglobulins.
In "Advances in Pediatrics", 9, p. 65-136, 1957.

JEUNE M., LARBRE F., GERMAIN D. et FREYCON F. - Lymphocytophtisie, alymphocytose et hypogammaglobulinémie. Arch. Franç. Pediat., 15, p. 1-21, 1959.

JIM R.T.S., REINHARD E.H. - Agammaglobulinemia and chronic lymphocytic leukemia.
Ann. Intern. Med. , 44, p. 790-6, 1956.

KEIDAN S.E., Mc CARTHY K. and HAWORTH J.C. - Fatal generalised vaccinia with failure of antibody production and absence of serum γ - globuline.
Arch? Dis. Child., 28, p. 110-6, 1953.

KIBRICK S. et ENDERS J. - Cité par JANEWAY C.A. et GITLIN D. 1957.

KINDRED J.E. - Cité par REBUCK J.W.

KING H. and SHUMACKER H.B. - Splénic studies, susceptibility to infection after splenectomy performed in infancy.
Ann. Surg., 136, p. 239-42, 1952.

KOCH F., SCHMIDT G.W. und DOLL E. - Beitrag zur Agammaglobulinämie im Kindesalter.
Mschr. Kinderheilk., 105, p. 211-9, 1957.

KOSENOW W. und SCHUMMELFEDER N. - Allgemeiner lymphocytenschwund (lymphophtise). Ein Beitrag zur pathologie des Frühen Kindesalters.
Klin. Wschr., 31, p. 1022-29, 1953.

KOSHLAND M.E. and BURROWS W. - Quantitative studies of relationship between fecal and serum antibody.
J. Immun., 65, p. 93-103, 1950.

KOSZEWSKI B.J., EMERICK C.W. and DICUS D.R. - Studies of plagocytic activity of lymphocytes.
Blood, 12, p. 559-66, 1957.

KOZINN P.J., SIGEL MM. and GORRIE R. - Progressive Vaccinia associated with agammaglobulinemia and defects in Immune Mechanism.
Pediatrics, 16, p. 600-8, 1955.

KUMAGAI L.F. and DOUGHERTY T.F. - The lymphocytic response as an indicator of relative adrenocortical insufficiency. Endocrinology, 55, P. 90-9, 1954.

KULNEFF N., PEDERSEN K.O. und WALDENSTROM J. - Drei Fälle von Agammaglobulinämie, ein klinischer genetischer und physikalisch-chemischer Beitrag zur Kenntnis des Proteinstoffwechsels. Schweiz. Med. Wschr., 85, p. 363-8, 1955.

LAWRENCE H.S. - The cellular transfer of cutaneous hypersensitivy to tuberculin in man. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 71, p. 516-22, 1949.

LAWRENCE H.S. - Cellular transfer in humans of delayed dutaneous reactivity to hemolytic streptococci. J. Immun., 68, p. 159-78, 1952.

LAWRENCE H.S. and PAPPENHEIMER A.M. - Transfer of delayed hypersensitivy to diphtheria toxin in man. J. Exp. Med., 104, p. 321-35, 1956.

LAWSON H.A., STUART C.A., PAULL A.M., PHILIPS A.M. and PHILLIPS R.W.- Observations on the antibody content of the blood in patients with multiple myeloma. New England J. Med., 252, p. 13-8, 1955.

LEDUC E.H., COONS A.H. and CONNOLLY J.M. - Studies on antibody production. J. Exp. Med., 102, p. 61-71, 1955.

LEVESQUE J., COFFIN R. - Hypoproteinémie essentielle avec agammaglobulinémie chez une enfant à la naissance. Arch. Franç. Pediat., 10, p. 879 - 82, 1953.

LEWIS H.M. and JOHNSON C. - Fatal agammaglobulinemic progressive vaccinia. Report of a case with a classification of humans cutaneous vaccinia. A.M.A. Arch. Derm., 75, p. 837-44, 1957.

LIEBMAN - Cité par TROWELL O.A. - Int. Rev. Cytol. 1958.

LISSAC J. - La durée de vie et le comportement physiologique des leucocytes. Rapport à Société Française d'Hématologie. Séance du 25 mai 1959, Paris.

LOFFLER W. - cité par BARANDUN S., STAMPFLI K....

LONGSWORTH L.G., CURTIS R.M. and PEMBROKE R.H. - The electrophoretic analysis of maternal and fetal plasmas and sera. J. Clin. Invest., 24, p. 46-53, 1945.

MAC MASTER P.D., HUDACK S.S. - The formation of agglutinines with in lymph nodes.
J. Exp. Med., 61, p. 783-805, 1935.

MAC NEIL C. - Cellular changes in rabbits during antibody formation. I Response to Eberthella Typhosa. Amer. J. Path., 24, p. 1271-87, 1948.

MAGNUSSON J.H. - On white blood picture during first year of life, especially with regard to its course.
Acta Paediat., 23, p. 14-42, 1938.

MAKINODAN T. , RUTH R.F., WOLFE H.R. - Precipitin production in chilkens. X Cellular changes in the spleen during antibody production.
J. Immun., 72, p. 39-44, 1954.

MANN J.D. et HIGGINS G.M. - Lymphocytes in thoracic duct, intestinal and hepatic lymph.
Blood, 5, p. 177-90, 1950.

MARIE J. et ETIENNE P. - L'agammaglobulinémie congénitale.
Sem. Hôp. Paris (Annales de Pediatrie) 33, p. 179-190, 1957.

MARTIN C.M., GORDON R.S. and Mc CULLOUGH N.B. - Acquired hypogammaglobulinemia in an adult ; report of case, with clinical and experimental Studies.
New England J. Med., 254, p. 449-56, 1956.

MARTIN C.M. BRONSTEIN E. et DRAY S. - Agammaglobulinemia.
Ann. Intern. Med. 47, p. 533- , 1957.

MARTIN N.H. - Agammaglobulinoemia : A congenital defect.
Lancet, 267, p. 1094-5, 1954.

MARTIN N.H. - Agammaglobulinémie.
Triangle 2, p. 297-305, 1957.

MARTIN DU PAN R., SCHEIDEGGER J.J., WENGER P., KOECHLI B., ROUX J. et RABINOWITZ J. - Le passage transplacentaire de la gammaglobuline chez la femme. Etudes Néonatales- Paris. 7, p. 71-80, 1958.

MATHE G. et AMIEL J.L. - Aspects histologiques des lésions induites dans les organes hématopoiétiques par l'injection à des hybrides F_1 irradiés, de cellules ganglionnaires d'une des lignées parentales.
Rev. Franç. Etudes Clin. Biol., 5, p. 20-30, 1960.

MATHE G. AMIEL J.L., TRAN BA LOC et BERNARD J. - Maladie homologue après greffe de cellules hématopoiétiques de donneurs adultes. J. Eq. Clin. Biol. Mai 1959 Analyse p. 506 in Rev. Franç. Etudes Clin. Biol., 4, 1959.

MATHE G., BERNARD J. et coll. - Essai de traitement de sujets atteints de leucémie aigue en rémission par irradiation totale suivie de transfusion de moëlle osseuse homologue. Rev. Franç. Etudes Clin. Biol. 4, p. 675-704, 1959.

MATOTH Y. - Phagocytie and ameloid activities of the leukocytes in the new born infant. Pediatrics 9, p. 748-55, 1952.

MATSUI K. - Etude histopathologique des tumeurs ganglionnaires productrices de cellules lymphoïdes en considérant plus spécialement le follicule lymphoïde. Sang, 28, p. 737-52, 1957.

MAUPIN B. - Transfusions de leucocytes et de plaquettes. Rapport à la Séance du 25 mai 1959 de la Société Française d'Hématologie.

MEDARD J. - Déficit en gammaglobulines et complications infectieuses des leucémies lymphoïdes chroniques. Thèse Lyon 1957, N° 202, Bosc edit.

METCALF D. - The thymic lymphocytosis - stimulating factor. Ann. N.Y. Acad. Sci., 73, p. 113-9, 1958.

MICHELS N.A. - Plasma cell ; critical review of its morphogenesis, function and developmental capacity under normal and under abnormal conditions. Arch. Path., 11, p. 775-93, 1931.

MIYAGAWA M. - Le tissu lymphoïde du cobaye bacteriologiquement stérile. Sang, 28, p. 698-717, 1957.

MONCKE C. - Essentielle agamma globulinämie. Schweiz. Med. Wschr., 84, p. 1033-5, 1954.

MOORE D.H., MARTIN DU PAN R. and BUXTON C.L. - Electrophoretic study of maternal, fetal, and infant sera : Am. J. Obst. Gynec., 57, p. 312-22, 1949.

NELSON D.H., SANDBERG A.A., PALMER J.G. and TYLER F.H. - Blood levels of 17 - hydroxycorticosteroids following the administration of adrenalsteroids and their relation to levels of circulating leukocytes. J. Clin. Invest., 31, p. 843-9, 1952.

NEFF et SCHOEARTZ - cité par SCHEIDEGGER J.J. et MARTIN DU PAN R. - Etudes Néonatales sept. 1957.

OBERMAN J.W. - Cité par SCHEIDEGGER J.J. et MARTIN DU PAN 1957.

OHNO R. - Biochemische Studien über eine neue Funktion der Lymphocyten in der Darmwand, insbesondere in den Darmfollikeln. Biochem. Ztschr., 218, p. 206-46, 1930.

OLIVA G. und TRAMONTANA C. - Ueber die Anwesenheit von Faktoren in leukämischen Blutplasma, die instande sind, das leucocytäre Blutbild des normalen Menschen zy ändern. - Schweiz. Med. Wschr., 80, p. 306-8, 1950.

OLMER J., MONGIN M. et MARTIN M. - Electrophorèse sur papier au cours des leucoses. Ann. Med, 56, p. 662-82, 1955.

ORLANDINI O.T., SASS-KORTSAK A. and EBBS J.H. Sereum Gamma Globulin levels in normal infants. Pediatrics 16, p. 575-84, 1955.

ORTEGA L.G. and MELLORS R.C. - Cellular sites of formation of gammaglobulin. -
J. Exp. Med., 106, p. 627-40, 1957.

OSGOOD E.E. - Number and distribution of human hemic cells - Blood 9, p. 1141-54, 1954.

× OSBORN J. -

OTANI T. - Etude hématologique des ganglions lymphatiques et du thymus. Sang, 28, p. 718-29, 1957.

OTANI T. - Etudes sur les lymphocytes.
Arch. Franç. Pediat., 15, p. 227-37, 1958.

OTTESEN J. - On age of human white cells in peripheral blood. - Acta Physiol. Scand., 32, p. 75-93, 1954.

OUGTHERSON and WANER. - cité par TROWELL O.A. Int. rev. Cytol. 1958.

PAPE R., PIRINGER-KUCHINKA A. - Ueber die Wiederherstellung des lymphoretikulären Gerwebes nach Strahlenschüden ; nach Untersuchungen am Follikel-apparat der Rattenmilz.
Strahlentherapie, 101, p. 523-5, 1956.

PERLA D. and MARMORSTEN J. - Natural resistance and clinical medicine Boston Ed. Little Brown 1941.

PORTER H.M. - Immunologic studies in congenital agammaglobulinemia with emphasis on delayed hypersensitivy.
Pediatrics, 20, p. 958-65, 1957.

× OSBORN J. DANCIS J. et JULIA J.F. - Studies of immunology of newborn infants Pediatrics, 9, p. 736-44, 1952.

PRASAD A.S. and KOZA D.W. - Agammaglobulinemia.
Ann. Intern. Med., 41, p. 629-39, 1954.

POUCHER - Cité par BESSIS M.

RAMON-GUERRA A.V., GUEIROLO C.A. e TEMESIO N. - Sindromo de Becegeitis grave moniliasis extensiva e hipogammaglobulinemia familiar. - Arch. Pediat. Urug., 29, p. 618-32, 1958.

RAYNAL A. - La leucocytose physiologique de la naissance au 10e mois. Etude particulière des éosinophiles. THèse Paris 1952.

REBUCK J.W. et CROWLEY J.H. - cité dans REBUCK J.W. coll.

REBUCK J.W., MONTO R.W., MONAGHAN E.A. and RIDDLE J.M. - Potentialities of the lymphocyte, with an additional reference to its dysfunction in Hodgkin's disease. Ann. N.Y. Acad. Sci., 73, p. 8-38, 1958.

RICH A.R., LEWIS M.R. et WINTROBE M.M. - The activity of the lymphocyte in body's reaction to foreign protein, as established by the identification of the acute splenic tumour cell. Bull. Johns Hopk. Hosp., 65, p. 311-27, 1939.

RINGERTZ N. and ADAMSON C.A. - The lymph node response to various antigens ; an experimental morphological study. Acta Path. Microbiol. Scand, suppl. 86, p. 1-69, 1950.

RITOSSA P. - Sudi un caso di agammaglobulinemia essenziale - lezione clinica. Gazz. Sanit. , 26, p. 329-36, 1955.

ROBERTS J.C.,DIXON F.J.,WEIGLE W.O. - Antibody-producing lymph node cells and peritoneal exsudate cells ; morphologic studies of transfer to immunologically inert rabbits. AM.A. Arch. Pathol., 64, p. 324-32, 1957.

ROBERTS K.B. and GOWANS J.L. - The localisation of antigens and the sites of antibody. - In FLOREY H. Général Pathology p. 719-37. Edit. Saunders 1958. Philadelphie London

ROHN R.J., BEHNKE R.H. and BOND W.H. - Acquired agammaglobulinemia with hypersplenism ; A case report. Amer. J. Med. Sci. 229, p. 406-12, 1955.

ROSECAN M., TROBAUGH F.H. and DANFORTH W.H. - Agammaglobulinemia in the adult. - Amer. J. Med. 19, p. 303-13, 1955.

ROYER P. - Les aspects hématologiques de l'Agammaglobulinémie. Rev. Franç. Etudes Clin. Biol., 4, p. 555-8, 1959.

SCHEIDEGGER J.J. et MARTIN DU PAN R. - Etudes immunoélectrophorétiques des protéines sériques du nouveau-né et du nourrisson. Etudes Néonatales Paris, 6, p. 135-44, 1957.

SCHEIDEGGER J.J., MARTIN E. et RIOTTON G. - Apparition des diverses composantes antigéniques du serum au cours du developpement feotal. Schweiz. Med. Wschr., 86, p. 224-6, 1956.

SCHERR G.H. - Cité par BERNARD J. et coll. 1957.

SCHORN J. - Verh . Dtsch. Ges. Path. (Münster), 40, p. 29I, 1956.

SCHREK. - Cité par TROWELL O.A. Int. Rev. Cytol. 1958.

SEDALLIAN P., BADON A., FAYOLLE J. et Melle ROUCHON M.T. - Vaccine généralisée mortelle avec virémie et agammaglobulinémie. Presse Médicale, 65, p. 3I9-2I, 1957.

SELIGMANN M., ALAIS L. et BERNARD J. - Analyse immunoélectrophorétique du serum de cent malades atteints de leucoses. Rev. Franç. Etudes Clin. Biol., 4, p. 90I-10, 1959.

SEVERI F. - Osservazioni su lla ipogammaglobulinemia nell' eta infantile. Pediatria, 64, p. 832-45, 1956.

SIEGMUND - Cité par GLANZMANN E. und RINIKER P.

SMITH C. et coll. - Hazard of severe infections in splenectomized infants an children.
Amer. J. Med., 22, p. 390 - 1957.

SOMERS K. - Vaccinia gangrenosa and agammaglobulinaemia - Arch. Dis. Child., 32, p. 220-5, 1957.

SPAIN D.M. et coll. - Possible factor in sudden and unexpected death in infancy - J.A.M.A., 156, p. 246-7, 1954.

STAVITSKY A.B. and WOLF B. - Mechanisms of antibody globulin synthesis by lymphoïd tissue in vitro.
Biochimica et Biophysica Acta, 27, p. 4-11, 1958.

STURGEON - Cité par BRIDGES R.A.

STURGIS C.C. and BETHELL F.H. - Quantitative and qualitative variations in normal leukocytes.
Phys. Rev., 23, p. 279-303, 1943.

SUNDBERG - Cité par REBUCK J.W.

SUZUKI - Cité par BESSIS M.

TANTIWONGSE T. and NEUHAUSER E.B.D. - Absence of adénoid shadows.
Cité par Janeway C.A. et GITLIN D. 1957.

THORBECKE G.J., GORDON H.A., WOSTMAN B., WAGNER M. and REYNIERS J.A.- Lymphoïd tissue and serum gammaglobulin in young germfree chickens.
Journal of infectious diseases, 100-101, p. 237-51, 1957.

THORBECKE G.J., KEUNING F.J. - Antibody formation in vitro by hematopoietic organs after subcutaneous and intravenous immunization.
J. Immun. 70, p. 129-33, 1953.

TROWELL O.A. - Some Properties of lymphocytes in vivo and in vitro.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 73, p. 105-12, 1958.

TOBLER R. - Frühkindliche transitorische Agammaglobulinämie. Verspätetes Auftreten der γ Globuline und spezifischer β_2- globuline. Helv. Paediat. Acta ; 13, p. 339-46, 1958.

TOBLER R. und COTTIER H. - Familiäre lymphopénie mit Agammaglobulinämie und schwerer Moniliasis. Die "essentielle lymphocytophthise" als besendere Form der Frühkindlichen Agammaglobulinämie.
Helv. Paediat. Acta, 13, p. 313-38, 1958.

TOPLEY W.W.C. - The role of the spleen in the production of antibodies.
J. Path. Bact., 33, p. 339-51, 1930.

TROWELL O.A. - The lymphocyte. Med. Res. Counc. Radiobiol. Unit.
Int. Rev. Cytol., 7, p. 235-93, 1958.

TUNNICLIFF - cité par EDWARDS.

TURNER D.L., MILLER F.R. and FLINT J.S. - The concentration of myelokentric and lymphokentric acids from serum and plasma of leukemic patients.
J. Nat. Cancer. Inst., 14, p. 439-48, 1953.

UNGAR J. - Les anticorps chez l'enfant. Path. Biol., 32, p. 359-69, 1956.

VAHLQUIST B. - cité par SCHEIDEGGER J.J. et MARTIN DU PAN R. 1957.

VAN BREUSEGHEM R. - Les mycoses postantibiotiques.
Bruxelles Med., 42, p. 1987-96, 1956.

VAN DYKE D.C., HUFF R.L. - Life span of with blood cells as measured in irradiated parabiotic rats.
Am. J. Physiol., 165, p. 341-7, 1951.

VARCO R.L., Mac LEAN L.D., AUST J.B. and GOOD R.A. - Agammaglobulinemia : An approach to homovital transplantation. Ann. Surg. 142, p. 334-45, 1955.

VERSCHURE J.C.M. - Gammaglobulinopenia - Nederltijdschrgenesk., 98, p. 2805-11, 1954.

VESIN P., GALLOUEDEC C., VALLA A. et CATTAN R. - Hypogammaglobulinémie et reticulose. Bull. Soc. Med; Hop. Paris, 74, p. 437-46, 1958.

VESIN P. PAOLAGGIJ., BLANPIN O., DOMART A. et CATTAN R. - Hypoprotéinémie idiopathique avec hypogammaglobulinémie. Oedèmes normoaldostéroniques Polyglobulie
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 74, p. 308-19, 1958.

VIEUX R. - L'électrophorèse du sérum dans les hémopathies malignes (à propos de 173 obs.). Thèse Lyon 1955 n° 224. Edit. Patissier J. Trévoux.

WAGNER M. - Germfree Research : A basic study in host. Contaminant relationship. Serologic Observations in Germfree Animals.
Bull. N.Y. Acad. Med., 31, p. 236-9, 1955.

WALZER M. and GLAZER I. - Passive transfer of atopic hypersensitiveness in man by means of leucocytes.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 74, p. 872-6, 1950.

WEISBERGER A.S., HEINCE R.W., STORAASLI J.P., HANNAH R. - Transfusion of leukocytes labeled with radioactive phosphorus. - J. Clin. Invest. 29, p. 336-41, 1950.

WESSLEN I. - Passive transfer of tuberculin hypersensitivy by viable lymphocytes from the thoracic duct. Acta Tuberc. Scand., 26, p. 38-53, 1952.

WHITE L.P. - The intravarcular life span of transfused leucocytes tagged with atabrine. Blood, 9, p. 73-82, 1954.

WIENER A.S. - Serologic test for Human Gammaglobulin. II Application in Diagnosis and Treatment of Agammaglobulinemia.
Am. J. Clin. Path., 25, p. 595-7, 1955.

WOSTMANN B.S. - Serum proteins in germfree vertebrates.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 78, p. 254-60, 1959.

YOFFEY J.M. - The lymphocyte problem - Nature, 83, p. 76-8-1959.

YOFFEY J.M., COURTICE F.C. "Lymphatics, lymph and lymphoid tissue" Ed. Arnold London 1956.

YOFFEY J.M., HANKS G.A. et KELLY L. - Some problems of lymphocyte production.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 73, p. 47-78, 1958.

YOUNG I.I. and WOLFSON W.Q. - The agammaglobulinemia syndrome in adult men : its differentiation into familial lymphopenic agammaglobulinemia and familial non lymphopenic dysglobulinemic.
Clin. Res. Proc., 2, p. 101, 1954.

YOUNG I.I., WOLFSON W.G. and COHN C. - Studies in serum proteins : Agammaglobulinemia in the adult.
Amer. J. Med., 19, p. 222-30, 1955.

ZINNEMAN H.H. HALL W.H. and HELLER B.T. - Acquired Agammaglobulinemia.
J.A.M.A., 156, p. 1390-3, 1954.

ZINNEMAN H.H. and HALL W.H. - Steatorrhea and probable tuberculosis with acquired hypogammaglobulinemia.
Amer. Rev. Tuberc., 74, p. 773-82, 1956.

T A B L E DES M A T I E R E S

HISTORIQUE I

OBSERVATIONS 3

ETUDE CLINIQUE 56

ETUDE BIOLOGIQUE 67

ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE 76

RAPPEL SUR LA PHYSIOLOGIE DU LYMPHOCYTE 82

PHYSIOPATHOLOGIE 9I

PATHOGENIE

1/ Origine et mécanisme de l'aplasie lymphoplasmocytaire 98

2/ L'aplasie lymphoplasmocytaire détermine l'agammaglobulinémie et la déficience immunitaire 102

NOSOLOGIE

1/ Place du syndrome "Alymphocytose-agammaglobulinémie" par rapport aux différentes formes d'agammaglobulinémie idiopathique. 113

2/ Place de la lymphocytophtisie dans le cadre des cytopénies constitutionnelles. 126

CONCLUSIONS 128

BIBLIOGRAPHIE 130